



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019028280-7 A2



(22) Data do Depósito: 03/07/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 14/07/2020

(54) Título: MOLÉCULAS DE ÁCIDO NUCLEICO

(51) Int. Cl.: A61K 39/00; A61K 39/39; A61K 39/385; C07K 14/705; C07K 14/465; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/07/2017 EP PCT/EP2017/066676.

(71) Depositante(es): CUREVAC AG.

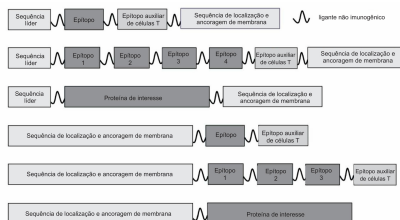
(72) Inventor(es): MARIOLA FOTIN-MLECZEK; KATJA FIEDLER; ALEKSANDRA KOWALCZYK; REGINA HEIDENREICH.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018068015 de 03/07/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/008001 de 10/01/2019

(85) Data da Fase Nacional: 30/12/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a novas moléculas de ácido nucleico artificial codificando pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico e pelo menos uma sequência adicional preferencialmente tendo como alvo os peptídeos ou proteínas antigênicos para compartimentos celulares de interesse. Além disso, a invenção provê composições (farmacêuticas) ou vacinas e kits compreendendo as referidas moléculas de ácido nucleico. As moléculas de ácido nucleico, composições (farmacêuticas) ou vacinas e kits são úteis para o tratamento de uma variedade de doenças, tais como câncer, doenças infecciosas, doenças autoimunes, alergias ou doença do hospedeiro versus enxerto.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MOLÉCULAS DE ÁCIDO NUCLEICO**".

CAMPO

[0001] Ao contrário das vacinas convencionais à base de proteínas, as vacinas de ácido nucleico são baseadas em moléculas de ácido nucleico - DNA ou RNA - codificando antígenos de vacina. As vacinas de DNA normalmente consistem em gene(s) codificador(es) de antígeno inserido(s) em um plasmídeo bacteriano sob o controle de um promotor eucariótico, enquanto as vacinas de RNA geralmente podem empregar RNAs mensageiros (mRNA) ou outras moléculas de RNA que codificam antígenos. Como as vacinas de proteína, as vacinas de ácido nucleico podem ser entregues através de uma variedade de rotas diferentes, incluindo entrega intramuscular, subcutânea, por mucosa ou transdérmica. No entanto, diferentemente de antígenos de proteína, a vacina de ácido nucleico para ser eficaz deve entrar no citoplasma de células no sítio de injeção, a fim de induzir a expressão de antígeno *in vivo*, permitindo assim a apresentação do antígeno nas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e reconhecimento de células T (Li and Petrovsky Expert Rev Vaccines. 2016; 15(3):313–329, McNamara et al., J. Immunol Res. 2015; 2015: 794528).

[0002] As vacinas de DNA são administradas ao hospedeiro e internalizadas pelas células hospedeiras, onde o plasmídeo de DNA codificador de antígeno é transcrito no núcleo e traduzido no citoplasma por mecanismos celulares do hospedeiro. Diferentemente das vacinas de DNA, os mRNAs codificadores de antígenos precisam apenas entrar no citoplasma, onde ocorre a tradução, a fim de transfectar uma célula. De qualquer forma, as proteínas resultantes são processadas em peptídeos, que são finalmente apresentados na superfície das células hospedeiras no contexto das moléculas do complexo principal de

histocompatibilidade (MHC). O complexo peptídeo-MHC é reconhecido pelas células T específicas de antígeno, resultando em uma resposta imune do hospedeiro celular (McNamara et al. J Immunol Res. 2015; 2015:794528).

[0003] Existem duas ramificações da apresentação do receptor de MHC. As moléculas de MHC classe I - expressas abundantemente em todas as células nucleadas e também em plaquetas - ligam peptídeos produzidos endogenamente, incluindo peptídeos virais e antígenos tumorais no retículo endoplasmático (ER). Especificamente, as moléculas de MHC classe I apresentam peptídeos que resultam da clivagem proteolítica de proteínas endógenas. Fragmentos de peptídeo clivados se ligam a um transportador de peptídeo de antígeno (TAP) do retículo endoplasmático (ER), onde ainda sofrem cortes de resíduos N-terminais e depois se ligam a complexos MHC classe I (Murphy K (2011) Janeways Immunobiology. New York: Garland Science).

[0004] Em contraste, as moléculas de MHC classe II são expressas predominantemente por células apresentadoras de antígeno (APCs) profissionais, tais como macrófagos, células B e, especialmente, células dendríticas (DCs). As moléculas de MHC classe II adquirem seus peptídeos a partir de antígenos endocitados em vesículas endocíticas. Especificamente, as moléculas de classe II apresentam principalmente peptídeos de proteínas exógenas ou da membrana plasmática que são absorvidos por APCs durante o curso da endocitose. O antígeno é processado através de uma série de compartimentos endossômicos com ambiente desnaturante e um conjunto de enzimas proteolíticas e desnaturantes (Bryant et al. Adv. Immunol. 2002; 80:71-114). Como a maior proporção de epítomos de MHC classe II é gerada por clivagem e processamento de peptídeos por proteases endossômicas e lisossômicas, os epítomos de MHC classe II são principalmente derivados de proteínas e antígenos endocitados, que residem em

ou se deslocam pela via endocítica. As proteínas sem acesso direto à via endocítica (por exemplo, antígenos naturalmente localizados no citoplasma, em organelas não endocíticas, ou no núcleo) geralmente são pouco apresentadas no contexto de MHC classe II.

[0005] Os complexos antígeno/MHC são reconhecidos por linfócitos T portadores dos TCRs específicos de antígeno (receptores de células T). Os peptídeos antigênicos apresentados em um contexto de MHC classe I são reconhecidos por linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs), enquanto os complexos de peptídeos antigênicos e moléculas de MHC classe II são reconhecidos por células auxiliares T CD4+. Embora os CTLs CD8+ façam a mediação de importantes funções efetoras mediadas por células, incluindo a atividade citotóxica direcionada a células cancerosas ou infectadas por vírus, as células auxiliares T CD4+ desempenham um papel fundamental na orquestração das funções efetoras de CTL e produção de anticorpos. As vacinas de ácido nucleico têm muitas vantagens em relação às vacinas tradicionais de peptídeos/proteínas, com o projeto da vacina sendo simples, reduzindo assim o custo e o tempo de produção. Além disso, as vacinas de ácido nucleico permitem a fácil entrega de vários antígenos com uma imunização e podem induzir respostas imunes humorais e celulares, o que torna menos provável a fuga de tumores/patógenos. Além disso, diferentemente de vacinas baseadas em peptídeos, as vacinas baseadas em ácidos nucleicos não são restritas pelo tipo de HLA do paciente. Além disso, a expressão *in vivo* de um antígeno e modificação pós-traducional endógena resulta em estruturas proteicas nativas, garantindo apresentação imune e processamento adequado. Do ponto de vista de segurança, a clonagem ou síntese de ácidos nucleicos, em vez de ter que purificar proteínas de patógenos, evita a necessidade do uso de microrganismos patogênicos na fabricação de vacinas, tornando as vacinas de ácidos nucleicos geralmente seguras e toleráveis

(Li and Petrovsky Expert Rev Vaccines. 2016; 15(3): 313–329, McNamara et al. J Immunol Res. 2015; 2015: 794528).

[0006] Apesar de suas características promissoras, descobriu-se que as vacinas de DNA provocam menos resposta imunológica do que outros tipos de vacinas, incluindo vacinas de peptídeo, vacinas celulares, vacinas de vetores virais e vacinas de RNA. A imunogenicidade relativamente baixa das vacinas de DNA combinada com preocupações sobre seu potencial para oncogênese via integração no genoma do hospedeiro torna as vacinas baseadas em RNA particularmente atraentes. No entanto, os antígenos codificados por vacinas de RNA são tipicamente traduzidos no citoplasma e degradados por proteasomas, resultando predominantemente na apresentação mediada por MHC classe I a células T CD8+. Para promover respostas imunes mediadas por CTL, ou ainda induzir a produção de anticorpos, seria altamente desejável uma estimulação adicional de uma resposta produtiva de células T auxiliares através da via de MHC classe II (McNamara et al. J Immunol Res. 2015; 2015: 794528).

[0007] Diferentes estratégias foram testadas em modelos pré-clínicos para explorar o potencial terapêutico de vacinas de ácido nucleico, incluindo novos vetores de plasmídeos e otimização de códons para melhorar a expressão de antígeno, novos sistemas de transfecção de genes ou eletroporação para aumentar a eficiência da entrega, regimes de reforço de vetores de vírus vivos ou proteína para maximizar a estimulação imune, e formulação de vacinas de ácido nucleico com adjuvantes tradicionais ou moleculares (Li e Petrovsky Expert Rev Vaccines. 2016; 15 (3): 313–329). Vários estudos demonstraram que a adição de um sinal de direcionamento lisossômico à sequência de codificação de antígeno pode resultar em uma resposta produtiva de células T auxiliares. Além disso, os mRNAs de antígenos tumorais fundidos a um peptídeo sinal e uma classificação de HLA classe II podem

resultar na apresentação de HLA classe I e II (WO200212281; Marks et al. 1995 J Cell Biol. 1995; 131:351–369; Kreiter et al. 2007 J Immunol. 1º de janeiro de 2008; 180(1):309-18). Diebold et al. (Gene Ther. 2001 Mar; 8(6):487-93) demonstraram que células dendríticas que expressam cDNA como receptor de transferrina (TfR) ou fusões de cadeias invariantes foram capazes de gerar respostas imunes específicas de MHC classe II, além de respostas de MHC classe I. Kreiter et al. (J Immunol. 1º de janeiro de 2008; 180(1):309-18) relataram que a combinação de um peptídeo líder N-terminal com um sinal de tráfego de MHC classe I (MITD) anexado ao terminal C de um antígeno codificado por RNA melhora fortemente a apresentação de epítomos de MHC classe I e classe II em células dendríticas humanas e de murino (DCs).

[0008] Nas duas décadas desde a sua descoberta, as tecnologias de vacinas de ácido nucleico percorreram um longo caminho. No entanto, ainda faltam estratégias eficazes para aumentar as respostas de células T CD8+ e CD4+ e, assim, elevar a eficácia terapêutica ou profilática de vacinas baseadas em ácido nucleico.

[0009] Boyle et al. (Nature. 26 de março de 1998; 392(6674):408-11), Deliyannis et al. (Proc Natl Acad Sci USA. 6 de junho de 2000; 97(12):6676-80) e Xu et al. (J Gene Med. 2009 abr;11(4):354-60) descrevem as vacinas de DNA que codificam proteínas de fusão com domínios extracelulares de CTLA4. Esses domínios extracelulares visam especificamente os antígenos fundidos Kall.

[0010] É um objeto da presente invenção atender as necessidades da técnica e fornecer abordagens terapêuticas aprimoradas para o tratamento das doenças aqui especificadas. O objeto subjacente à presente invenção é resolvido pelo objeto reivindicado, entre outros, fornecendo ácidos nucleicos que codificam proteínas de fusão com domínios transmembranares funcionais para melhor "carregamento" de

antígenos de MHC-I e MHC-II nos respectivos compartimentos celulares.

[0011] Embora a presente invenção seja descrita em detalhes abaixo, deve-se entender que esta invenção não se limita às metodologias, protocolos e reagentes específicos aqui descritos, pois estes podem variar. Também deve ser entendido que a terminologia aqui utilizada não se destina a limitar o escopo da presente invenção, que será limitado apenas pelas reivindicações anexas. A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm os mesmos significados que são comumente entendidos por um versado na técnica.

[0012] A seguir, os elementos da presente invenção serão descritos. Esses elementos são listados com modalidades específicas, no entanto, deve-se entender que eles podem ser combinados de qualquer maneira e em qualquer número para criar modalidades adicionais. Os vários exemplos e modalidades preferidas descritos não devem ser interpretados para limitar a presente invenção apenas às modalidades explicitamente descritas. Esta descrição deve ser entendida como suporte e englobando modalidades que combinam as modalidades explicitamente descritas com qualquer número dos elementos preferidos e/ou divulgados. Além disso, quaisquer permutações e combinações de todos os elementos descritos neste pedido devem ser consideradas divulgadas pela descrição do presente pedido, a menos que o contexto indique o contrário.

[0013] Ao longo desta relatório e das reivindicações que seguem, a menos que o contexto exija de outra forma, o termo "compreender", e variações como "compreende" e "compreendendo", serão entendidos como implicando a inclusão de um membro declarado, número inteiro ou etapa, mas não a exclusão de qualquer outro membro, número inteiro ou etapa não declarado. O termo "consistir em" é uma

modalidade específica do termo "compreender", em que qualquer outro membro, número inteiro ou etapa não declarado é excluído. No contexto da presente invenção, o termo "compreender" abrange o termo "consistir em". O termo "compreendendo" abrange, assim, "incluindo", bem como "consistindo", por exemplo, uma composição "compreendendo" X pode consistir exclusivamente em X ou pode incluir algo adicional, por exemplo, X + Y.

[0014] Os termos "um/a" e "o/a" e referência semelhante usados no contexto de descrição da invenção (especialmente no contexto das reivindicações) devem ser interpretados para abranger tanto o singular quanto o plural, a menos que indicado de outra forma aqui ou claramente contradito pelo contexto. A citação de intervalos de valores aqui destina-se apenas a servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado dentro do intervalo. Salvo indicação em contrário neste documento, cada valor individual é incorporado na relatório como se fosse aqui citado individualmente. Nenhuma linguagem na relatório deve ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado essencial para a prática da invenção.

[0015] A palavra "substancialmente" não exclui "completamente", por exemplo, uma composição que é "substancialmente livre" de Y pode ser completamente livre de Y. Onde necessário, a palavra "substancialmente" pode ser omitida da definição de invenção.

[0016] O termo "cerca de" em relação a um valor numérico x significa $x \pm 10\%$.

[0017] Na presente invenção, se não indicado de outra forma, diferentes recursos de alternativas e modalidades podem ser combinados entre si.

[0018] Por questão de clareza e legibilidade, são fornecidas as seguintes definições. Qualquer característica técnica mencionada para essas definições pode ser lida em cada uma das modalidades da in-

venção. Definições e explicações adicionais podem ser especificamente fornecidas no contexto dessas modalidades.

Definições

[0019] Molécula de ácido nucleico artificial: Uma molécula de ácido nucleico artificial pode tipicamente ser considerada uma molécula de ácido nucleico, por exemplo, um DNA ou um RNA, que não ocorre naturalmente. Em outras palavras, uma molécula de ácido nucleico artificial pode ser considerada uma molécula de ácido nucleico não natural. Tal molécula de ácido nucleico pode ser não natural devido à sua sequência individual (que não ocorre naturalmente) e/ou devido a outras modificações, por exemplo, modificações estruturais de nucleotídeos, que não ocorrem naturalmente. Uma molécula de ácido nucleico artificial pode ser uma molécula de DNA, uma molécula de RNA ou uma molécula híbrida compreendendo porções de DNA e RNA. Tipicamente, moléculas de ácido nucleico artificial podem ser projetadas e/ou geradas por métodos de engenharia genética para corresponder a uma sequência artificial desejada de nucleotídeos (sequência heteróloga). Neste contexto, uma sequência artificial é geralmente uma sequência que não pode ocorrer naturalmente, isto é, difere da sequência de tipo selvagem em pelo menos um nucleotídeo. O termo "tipo selvagem" pode ser considerado uma sequência que ocorre na natureza. Além disso, o termo "molécula de ácido nucleico artificial" não é restrito para significar "uma única molécula", mas é, tipicamente, considerado por compreender um conjunto de moléculas idênticas. Por conseguinte, pode se referir a uma pluralidade de moléculas idênticas contidas em uma alíquota.

[0020] DNA: DNA é a abreviação usual para ácido desoxirribonucleico. É uma molécula de ácido nucleico, isto é, um polímero constituído por nucleotídeos. Esses nucleotídeos são geralmente monômeros de desóxi-adenosina-monofosfato, desóxi-timidina-monofosfato, desó-

xi-guanosina-monofosfato e desóxi-citidina-monofosfato que são eles próprios compostos por uma porção de açúcar (desoxirribose), uma porção de base e uma porção de fosfato, polimerizados por uma estrutura de esqueleto característica. A estrutura de esqueleto é, tipicamente, formada por ligações fosfodiéster entre a porção de açúcar do nucleotídeo, isto é, desoxirribose, de um primeiro e uma porção de fosfato de um segundo monômero adjacente. A ordem específica dos monômeros, isto é, a ordem das bases ligadas ao esqueleto de açúcar/fosfato, é chamada de sequência de DNA. O DNA pode ser de filamento simples ou filamento duplo. Na forma de filamento duplo, os nucleotídeos do primeiro filamento hibridizam tipicamente com os nucleotídeos do segundo filamento, por exemplo, por emparelhamento de base A/T e emparelhamento de base G/C.

[0021] Sequência heteróloga: Duas sequências são tipicamente entendidas como 'heterólogas' se não forem deriváveis do mesmo gene. Ou seja, embora as sequências heterólogas possam ser derivadas do mesmo organismo, elas naturalmente (na natureza) não ocorrem na mesma molécula de ácido nucleico, tal como no mesmo mRNA.

[0022] Sítio de clonagem: um sítio de clonagem é tipicamente entendido como um segmento de uma molécula de ácido nucleico, que é adequado para inserção de uma sequência de ácido nucleico, por exemplo, uma sequência de ácido nucleico compreendendo um quadro de leitura aberto. A inserção pode ser realizada por qualquer método biológico molecular conhecido pelos versados na técnica, por exemplo, por restrição e ligação. Um sítio de clonagem tipicamente compreende um ou mais sítios de reconhecimento de enzimas de restrição (sítios de restrição). Esses um ou mais sítios de restrição podem ser reconhecidos por enzimas de restrição que clivam o DNA nesses sítios. Um sítio de clonagem que compreende mais de um sítio de restrição também pode ser chamado de sítio de clonagem múltiplo (MCS)

ou poliligante.

[0023] Molécula de ácido nucleico: Uma molécula de ácido nucleico é uma molécula que compreende, preferencialmente consiste em componentes de ácido nucleico. O termo molécula de ácido nucleico refere-se preferencialmente a moléculas de DNA ou RNA. É preferencialmente usado como sinônimo do termo "polinucleotídeo". Preferencialmente, uma molécula de ácido nucleico é um polímero que compreende ou consiste em monômeros de nucleotídeo, que são covalentemente ligados entre si por ligações fosfodiéster de um esqueleto de açúcar/fosfato. O termo "molécula de ácido nucléico" também inclui moléculas de ácido nucleico modificadas, tais como moléculas de DNA ou RNA modificadas por base, modificadas por açúcar ou modificadas por esqueleto.

[0024] Quadro de leitura aberto: Um quadro de leitura aberto (ORF) no contexto da invenção pode tipicamente ser uma sequência de vários tripletos de nucleotídeo, que podem ser traduzidos em um peptídeo ou proteína. Um quadro de leitura aberto contém, preferencialmente, um códon de início, isto é, uma combinação de três nucleotídeos subsequentes que geralmente codificam o aminoácido metionina (ATG), na sua extremidade 5' e uma região subsequente, que normalmente exibe um comprimento que é um múltiplo de 3 nucleotídeos. Um ORF é preferencialmente terminado por um códon de parada (por exemplo, TAA, TAG, TGA). Tipicamente, esse é o único códon de parada do quadro de leitura aberto. Dessa forma, um quadro de leitura aberto no contexto da presente invenção é preferencialmente uma sequência de nucleotídeo, consistindo em um número de nucleotídeos que podem ser divididos por três, que começa com um códon de início (por exemplo, ATG) e que termina normalmente com um códon de parada (por exemplo, TAA, TGA ou TAG). O quadro de leitura aberto pode ser isolado ou incorporado em uma sequência de ácido nucleico

mais longa, por exemplo, em um vetor ou um mRNA. Um quadro de leitura aberto também pode ser denominado "sequência de codificação de (proteína)" ou, preferencialmente, "sequência de codificação".

[0025] Peptídeo: Um peptídeo ou polipeptídeo é tipicamente um polímero de monômeros de aminoácido, ligados por ligações peptídicas. Tipicamente contém menos de 50 unidades de monômero. No entanto, o termo peptídeo não é uma renúncia para moléculas com mais de 50 unidades de monômero. Os peptídeos longos também são chamados de polipeptídeos, tipicamente tendo entre 50 e 600 unidades monoméricas.

[0026] Composição polivalente/multivalente: Os termos "composição polivalente" ou "composição multivalente" serão reconhecidos e compreendidos pela pessoa versada na técnica e se destinam, por exemplo, a se referir a uma composição ou uma vacina compreendendo diferentes antígenos ou epítomos de diferentes antígenos, ou compreendendo diferentes epítomos do mesmo antígeno, ou qualquer combinação dos mesmos. Os termos descrevem que a referida vacina ou composição tem mais de uma valência. No contexto da invenção, uma vacina polivalente contra o câncer compreenderia pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, por exemplo, peptídeos ou proteínas antigênicos codificando RNA derivados de vários antígenos diferentes ou codificando diferentes epítomos do mesmo antígeno, ou uma combinação dos mesmos.

[0027] Proteína: Uma proteína tipicamente compreende um ou mais peptídeos ou polipeptídeos. Uma proteína é tipicamente dobrada em forma tridimensional, que pode ser necessária para a proteína exercer sua função biológica.

[0028] Sítio de restrição: Um sítio de restrição, também denominado sítio de reconhecimento de enzimas de restrição, é uma sequência de nucleotídeo reconhecida por uma enzima de restrição. Um sítio de

restrição é tipicamente uma sequência de nucleotídeo curta, preferencialmente palindrômica, por exemplo, uma sequência compreendendo 4 a 8 nucleotídeos. Um sítio de restrição é preferencialmente especificamente reconhecido por uma enzima de restrição. A enzima de restrição tipicamente cliva uma sequência de nucleotídeo compreendendo um sítio de restrição neste sítio. Em uma sequência de nucleotídeo de filamento duplo, tal como uma sequência de DNA de filamento duplo, a enzima de restrição tipicamente corta os dois filamentos da sequência de nucleotídeo.

[0029] RNA, mRNA: RNA é a abreviação usual para ácido ribonucleico. É uma molécula de ácido nucleico, isto é, um polímero constituído por nucleotídeos. Esses nucleotídeos são geralmente monômeros de adenosina-monofosfato, uridina-monofosfato, guanosina-monofosfato e citidina-monofosfato que estão conectados uns aos outros ao longo do chamado esqueleto. O esqueleto é formado por ligações fosfodiéster entre o açúcar, isto é, ribose, de um primeiro e uma porção de fosfato de um segundo monômero adjacente. A sucessão específica dos monômeros é denominada sequência de RNA. Geralmente, o RNA pode ser obtido por transcrição de uma sequência de DNA, por exemplo, dentro de uma célula. Em células eucarióticas, a transcrição é tipicamente realizada dentro do núcleo ou das mitocôndrias. *In vivo*, a transcrição de DNA geralmente resulta no chamado RNA prematuro a ser processado no chamado RNA mensageiro, geralmente abreviado como mRNA. O processamento do RNA prematuro, por exemplo, em organismos eucarióticos, compreende uma variedade de diferentes modificações pós-transcricionais, tais como corte e emenda (splicing), capeamento em 5', poliadenilação, exportação do núcleo ou mitocôndrias e semelhantes. A soma desses processos também é chamada de maturação de RNA. O RNA mensageiro maduro costuma prover a sequência de nucleotídeo que pode ser traduzida em uma sequência

de aminoácido de um determinado peptídeo ou proteína. Tipicamente, um mRNA maduro compreende um 5'-cap, um 5'-UTR, um quadro de leitura aberto, um 3'-UTR e uma sequência poli(A).

[0030] O RNA artificial, preferencialmente o mRNA da invenção, pode ser preparado usando qualquer método conhecido na técnica, incluindo síntese química, tal como, por exemplo, síntese de RNA de fase sólida, bem como métodos *in vitro*, tais como RNA em reações de transcrição *in vitro*.

[0031] Transcrição de RNA *in vitro*/transcrição *in vitro*: Os termos "transcrição de RNA *in vitro*" ou "transcrição *in vitro*" se referem a um processo em que o RNA é sintetizado em um sistema livre de células (*in vitro*). O DNA, particularmente o DNA do plasmídeo (ou produto de PCR), é normalmente usado como modelo para a geração de transcritos de RNA. O RNA pode ser obtido por transcrição *in vitro* dependente de DNA de um modelo de DNA apropriado, que, de acordo com a presente invenção, é preferencialmente um modelo de DNA de plasmídeo linearizado. O promotor para controlar a transcrição *in vitro* pode ser qualquer promotor para qualquer RNA polimerase dependente de DNA. Exemplos particulares de RNA polimerases dependentes de DNA são as RNA polimerases T7, T3 e SP6. Um modelo de DNA para transcrição de RNA *in vitro* pode ser obtido por clonagem de um ácido nucleico, em particular, o cDNA correspondente ao respectivo RNA a ser transcrito *in vitro*, e introduzindo-o em um vetor apropriado para transcrição *in vitro*, por exemplo, em DNA de plasmídeo. Em uma modalidade preferida da presente invenção, o modelo de DNA é linearizado com uma enzima de restrição adequada, antes de ser transcrito *in vitro*. O cDNA pode ser obtido por transcrição reversa de mRNA ou síntese química. Além disso, o modelo de DNA para a síntese de RNA *in vitro* também pode ser obtido por síntese de genes.

[0032] Os reagentes usados na transcrição de RNA *in vitro* inclu-

em tipicamente: um modelo de DNA (DNA de plasmídeo linearizado ou produto de PCR) com uma sequência promotora que possui uma alta afinidade de ligação para sua respectiva RNA polimerase, tal como as RNA polimerases codificadas por bacteriófagos (T7, T3, SP6, ou Syn5); trifosfatos de ribonucleotídeo (NTPs) para as quatro bases (adenina, citosina, guanina e uracil); opcionalmente, um análogo de cap como aqui definido (por exemplo, m7G(5')ppp(5')G(m7G)); opcionalmente, outros nucleotídeos modificados como aqui definidos; uma RNA polimerase dependente de DNA capaz de se ligar à sequência promotora dentro do modelo de DNA (por exemplo, RNA polimerase T7, T3, SP6 ou Syn5); opcionalmente, um inibidor de ribonuclease (RNase) para inativar qualquer RNase contaminante; opcionalmente, uma pirofosfatase para degradar o pirofosfato, que pode inibir a transcrição; MgCl₂, que fornece íons Mg²⁺ como um cofator para a polimerase; um tampão (TRIS ou HEPES) para manter um valor de pH adequado, que também pode conter antioxidantes (por exemplo, DTT), e/ou poliaminas, tais como espermidina em concentrações ótimas, ou um sistema de tampão conforme divulgado no WO2017/109161.

[0033] No contexto da produção de vacinas de ácido nucleico, pode ser necessário fornecer RNA de grau GMP. O RNA de grau GMP pode ser produzido adequadamente usando um processo de fabricação aprovado pelas autoridades reguladoras. Por conseguinte, em uma modalidade particularmente preferida, a produção de RNA é realizada sob as boas práticas de fabricação atuais (GMP), implementando várias etapas de controle de qualidade no nível de DNA e RNA, de acordo com o WO2016/180430. Consequentemente, o RNA da invenção é um RNA de grau GMP, particularmente um RNAm de RNA de grau GMP.

[0034] Os produtos de RNA obtidos são preferencialmente purificados usando PureMessenger® (CureVac, Tübingen, Alemanha; RP-

HPLC de acordo com o WO2008/077592) e/ou filtragem de fluxo tangencial (conforme descrito no WO2016/193206). Quando sequências de ácido nucleico são relatadas no contexto da presente invenção, essas sequências geralmente compreendem tanto a sequência específica de RNA ou DNA quanto sua contraparte de DNA ou RNA correspondente, respectivamente. Por exemplo, quando uma sequência de DNA é fornecida, o versado sabe que a sequência de RNA correspondente é obtida por troca de timina por resíduos de uracil e vice-versa.

[0035] Sequência de uma molécula de ácido nucleico: A sequência de uma molécula de ácido nucleico é tipicamente entendida como a ordem individual e particular, isto é, a sucessão de seus nucleotídeos. A sequência de uma proteína ou peptídeo é tipicamente entendida como a ordem, isto é, a sucessão de seus aminoácidos.

[0036] Identidade de sequência: Duas ou mais sequências são idênticas se exibirem o mesmo comprimento e ordem de nucleotídeos ou aminoácidos. A porcentagem de identidade tipicamente descreve a extensão em que duas sequências são idênticas, isto é, descreve tipicamente a porcentagem de nucleotídeos que correspondem em sua posição de sequência com nucleotídeos idênticos de uma sequência de referência. Para determinação do grau de identidade ("% de identidade), as sequências a serem comparadas são tipicamente consideradas como apresentando o mesmo comprimento, ou seja, o comprimento da sequência mais longa das sequências a serem comparadas. Isso significa que uma primeira sequência composta por 8 nucleotídeos é 80% idêntica a uma segunda sequência composta por 10 nucleotídeos compreendendo a primeira sequência. Em outras palavras, no contexto da presente invenção, a identidade de sequências refere-se preferencialmente à porcentagem de nucleotídeos ou aminoácidos de uma sequência que têm a mesma posição em duas ou mais sequências com o mesmo comprimento. Especificamente, a "% de iden-

tidade" de duas sequências de aminoácido ou duas sequências de ácido nucleico pode ser determinada alinhando as sequências para fins de comparação ideal (por exemplo, lacunas podem ser introduzidas em ambas as sequências para melhor alinhamento com a outra sequência) e comparando os aminoácidos ou nucleotídeos nas posições correspondentes. As lacunas são geralmente consideradas posições não idênticas, independentemente de sua posição atual em um alinhamento. O "melhor alinhamento" é tipicamente um alinhamento de duas sequências que resulta na identidade percentual mais alta. A identidade percentual é determinada pelo número de nucleotídeos idênticos nas sequências sendo comparadas (ou seja, % de identidade = # de posições idênticas/total de posições x 100). A determinação da porcentagem de identidade entre duas sequências pode ser realizada usando um algoritmo matemático conhecido pelos versados na técnica.

[0037] Molécula de ácido nucléico estabilizada: Uma molécula de ácido nucleico estabilizada é uma molécula de ácido nucleico, preferencialmente, uma molécula de DNA ou RNA que é modificada, de modo que seja mais estável à desintegração ou degradação, por exemplo, por fatores ambientais ou digestão enzimática, tal como por degradação de exo- ou endonuclease, do que a molécula de ácido nucleico sem a modificação. Preferencialmente, uma molécula de ácido nucleico estabilizada no contexto da presente invenção é estabilizada em uma célula, tal como uma célula procariótica ou eucariótica, preferencialmente, em uma célula de mamífero, tal como uma célula humana. O efeito de estabilização também pode ser exercido fora das células, por exemplo, em uma solução tampão etc., por exemplo, em um processo de fabricação para uma composição farmacêutica compreendendo a molécula de ácido nucleico estabilizada.

[0038] Transfecção: O termo "transfecção" refere-se à introdução

de moléculas de ácido nucleico, tais como moléculas de DNA ou RNA (por exemplo, mRNA), nas células, preferencialmente em células eucarióticas. No contexto da presente invenção, o termo "transfecção" abrange qualquer método conhecido pelo versado para introdução de moléculas de ácido nucleico nas células, preferencialmente nas células eucarióticas, tais como nas células de mamíferos. Tais métodos abrangem, por exemplo, eletroporação, lipofecção, por exemplo, com base em lipídios catiônicos e/ou lipossomas, precipitação de fosfato de cálcio, transfecção baseada em nanopartículas, transfecção baseada em vírus ou transfecção baseada em polímeros catiônicos, tais como DEAE-dextrano ou polietilenimina etc. Preferencialmente, a introdução é não viral.

[0039] Vetor: O termo "vetor" refere-se a uma molécula de ácido nucleico, preferencialmente, a uma molécula de ácido nucleico artificial. Um vetor no contexto da presente invenção é adequado para incorporar ou abrigar uma sequência de ácido nucleico desejada, tal como uma sequência de ácido nucleico compreendendo um quadro de leitura aberto. Tais vetores podem ser vetores de armazenamento, vetores de expressão, vetores de clonagem, vetores de transferência etc. Um vetor de armazenamento é um vetor que permite o armazenamento conveniente de uma molécula de ácido nucleico, por exemplo, uma molécula de mRNA. Dessa forma, o vetor pode compreender uma sequência correspondente, por exemplo, a uma sequência de mRNA desejada ou uma parte dela, tal como uma sequência correspondente à sequência de codificação e ao 3'-UTR de um mRNA. Um vetor de expressão pode ser usado para a produção de produtos de expressão, tais como RNA, por exemplo, mRNA, ou peptídeos, polipeptídeos ou proteínas. Por exemplo, um vetor de expressão pode compreender as sequências necessárias para a transcrição de uma extensão de sequência do vetor, tal como uma sequência promotora, por exemplo,

uma sequência promotora de RNA polimerase. Um vetor de clonagem é tipicamente um vetor que contém um sítio de clonagem, que pode ser usado para incorporar sequências de ácido nucleico no vetor. Um vetor de clonagem pode ser, por exemplo, um vetor de plasmídeo ou um vetor de bacteriófago. Um vetor de transferência pode ser um vetor que é adequado para transferir moléculas de ácido nucleico para células ou organismos, por exemplo, vetores virais. Um vetor no contexto da presente invenção pode ser, por exemplo, um vetor de RNA ou um vetor de DNA. Preferencialmente, um vetor é uma molécula de DNA. Preferencialmente, um vetor no sentido do presente pedido compreende um sítio de clonagem, um marcador de seleção, tal como um fator de resistência a antibióticos, e uma sequência adequada para multiplicação do vetor, como uma origem de replicação.

[0040] Veículo: Um veículo é tipicamente entendido como um material adequado para armazenar, transportar e/ou administrar um composto, tal como um composto farmacologicamente ativo. Por exemplo, pode ser um líquido fisiologicamente aceitável, adequado para armazenar, transportar e/ou administrar um composto farmacologicamente ativo.

[0041] O presente pedido é depositado juntamente com uma listagem de sequências em formato eletrônico, que faz parte da descrição do presente pedido (padrão WIPO ST.25). As informações contidas no formato eletrônico da listagem de sequências depositada juntamente com este pedido são incorporadas neste documento por referência na sua totalidade. Onde referência é feita neste documento a uma "SEQ ID NO:", a sequência de ácido nucleico ou sequência de aminoácido (aa) correspondente na listagem de sequências tendo o respectivo identificador é referida. Para muitas sequências, a listagem de sequências também fornece informações detalhadas adicionais, por exemplo, sobre determinadas características estruturais, otimizações

de sequências, identificadores GenBank ou sobre sua capacidade de codificação. Em particular, essas informações são fornecidas sob o identificador numérico <223> na listagem de sequências padrão WIPO ST.25. Por exemplo, as informações fornecidas sob o referido identificador numérico <223> são explicitamente incluídas neste documento em sua totalidade e devem ser consideradas parte integrante da descrição da invenção subjacente.

[0042] A presente invenção baseia-se, em parte, na surpreendente descoberta de que a fusão de antígenos com sequências de "direcionamento" adequadas derivadas de um grupo de proteínas de transdução de sinal envolvidas em respostas imunes vantajosamente direciona esses antígenos a compartimentos de processamento de MHC classe I e MHC classe II. Essas sequências de "direcionamento" preferencialmente compreendem ou consistem em domínios transmembranares. As proteínas (por exemplo, CTLA4) contendo as sequências de "direcionamento" empregadas são expressas no lado externo das membranas plasmáticas, e são tipicamente proteínas de "reciclagem rápida" que são prontamente e recorrentemente internalizadas para entrar nas vias endossômicas, que preferencialmente cruzam o MHC classe I e, em particular, também as vias de MHC classe II. A abordagem de "direcionamento" da presente invenção é, portanto, diferente de outras abordagens da técnica anterior, na medida em que preferencialmente direciona os antígenos a vias intracelulares desejadas, em vez de determinados tipos de célula.

[0043] Para a entrega eficaz de sequências antigênicas aos compartimentos de processamento de MHC classe I e MHC classe II, as moléculas de ácido nucleico podem ser projetadas para codificar antígenos/epítomos que são fundidos a sequências de aminoácido derivadas de proteínas de reciclagem rápida residentes na membrana plasmática. O direcionamento pode ser alcançado usando a sequência de

aminoácido de comprimento total de uma proteína, ou preferencialmente seus domínios transmembranares (e, opcionalmente, citoplasmáticos), preferencialmente em conjunto com um peptídeo sinal adequado. A fusão dessas sequências com a peptídeo ou proteína antigênico de interesse facilita preferencialmente a localização dos antígenos/epítomos para a membrana plasmática, e sua reciclagem para os compartimentos celulares onde ocorrem o processamento e carregamento de MHC de classe I e II, como o retículo endoplasmático, endossomas ou lisossoma. A estratégia de direcionamento sem precedentes aqui apresentada explora as características de reciclagem rápida conferidas pelas sequências de aminoácido (em particular, os domínios transmembranares) derivados do grupo de proteínas de transdução de sinal de ativação de resposta imune (IRST_{epm}) residentes na membrana plasmática de células imunes. Através do encaminhamento efetivo de peptídeos ou proteínas antigênicos para a membrana plasmática e efetuação de sua ancoragem na mesma e subsequente reciclagem para compartimentos celulares que se cruzam com as vias de processamento e carregamento de MHC através dos domínios de proteína derivados de IRT_{epm} fundidos, a apresentação de antígenos/epítomos codificados por MHC classe I e MHC classe II em células receptoras e, portanto, a indução de respostas imunes específicas de antígenos contra epítomos imunogênicos ou antígenos inteiros por vacinas baseadas em ácidos nucleicos é preferencialmente elevada. A abordagem alvo aqui apresentada explora as vias comuns de reciclagem rápida de proteínas IRT_{epm} ligadas à membrana, em vez de usar abordagens de última geração para direcionar as proteínas ou peptídeos antigênicos traduzidos diretamente para os compartimentos endossômicos/lisossômicos através da fusão de diferentes sequências de tráfego.

[0044] Para esse fim, os presentes inventores geraram moléculas

de ácido nucleico que codificam tais proteínas de fusão antigênicas e investigaram seu potencial terapêutico em um modelo de tumor. Portanto, proteínas, peptídeos ou epítomos antigênicos de interesse foram associados a domínios selecionados ou proteínas de comprimento total derivados de várias proteínas de transdução de sinal ativadoras da resposta imune de reciclagem rápida. Tipicamente, os construtos de ácidos nucleicos foram projetados removendo o domínio extracelular da proteína e substituindo-o pelo antígeno/epítomo. Os peptídeos sinal e domínios transmembranares podem ser incluídos para otimizar o transporte para e a ancoragem no sítio externo da membrana plasmática. Adicionalmente, foram introduzidos ligantes adequados para permitir a apresentação correta de peptídeos imunogênicos pelas moléculas de MHC classe I e classe II. Epítomos de células T auxiliares podem ser incluídos para aumentar a indução de respostas imunes específicas de antígeno contra os epítomos codificados. A estratégia de projeto permitiu o direcionamento de epítomos ou antígenos específicos para os compartimentos celulares enriquecidos com MHC classe I e classe II.

[0045] Surpreendentemente, as proteínas de fusão antigênicas foram capazes de efetivamente induzir respostas de células T específicas de antígeno, e mostraram reduzir eficientemente o crescimento tumoral em um modelo de camundongo.

[0046] A nova abordagem de direcionamento apresentada neste documento fornece um meio conveniente e eficaz para garantir preferencialmente a entrada de antígeno nas vias de processamento de MHC. Desse modo, a referida estratégia de direcionamento aprimora preferencialmente a indução de respostas imunes específicas de antígeno contra proteínas ou antígenos ou epítomos antigênicos e abre novas possibilidades para eficácia terapêutica elevada de vacinas de ácido nucleico.

[0047] Em um primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a uma molécula de ácido nucleico artificial compreendendo pelo menos uma região de codificação codificando a. pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico, e b. pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de pelo menos uma proteína de transdução de sinal de resposta imune localizada na membrana plasmática externa, como definido abaixo. Preferencialmente, a referida pelo menos uma sequência de aminoácido adicional compreende ou consiste em pelo menos um domínio transmembranar da referida proteína. Sem desejar estar vinculado a uma teoria específica, é previsto que a pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada da pelo menos uma proteína de transdução de sinal de resposta imune localizada na membrana plasmática externa (também referida como "IRST_{epm} neste documento) provê uma melhor eficiência de apresentação de MHC classe I e II, preferencialmente resultando em estimulação e expansão simultânea de subconjuntos de célula T CD8+ e CD4+.

[0048] A molécula de ácido nucleico artificial da invenção -que pode preferencialmente ser um RNA conforme descrito abaixo- assim codifica pelo menos uma sequência de aminoácido derivada de IRS-T_{epm} (que é preferencialmente selecionada com base em sua capacidade de direcionar sequências de aminoácido fundidas para compartimentos desejados de processamento e carregamento de MHC) e pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico (que é preferencialmente selecionado com base na doença ou condição particular a ser tratada ou prevenida).

[0049] Ambos são tipicamente expressos como uma proteína de fusão, que é também referida como "proteína de fusão antigênica neste documento". Conforme descrito abaixo, as moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, da invenção podem codificar constructos de polipeptídeo antigênicos compreendendo várias se-

quências de aminoácido derivadas de $IRST_{epm}$ (idênticas ou diferentes), vários peptídeos ou proteínas antigênicos (idênticos ou diferentes), e opcionalmente ainda (poli-)peptídeos, proteínas ou domínios de proteína (tais como peptídeos sinal, ligantes de peptídeo e epítopos auxiliares T) em qualquer combinação divulgada neste documento. No entanto, é previsto que a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção codifica um "constructo de polipeptídeo antigênico" compreendendo pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico, e pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de $IRST_{epm}$.

Região de Codificação

Sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$

[0050] Os presentes inventores descobriram surpreendentemente que a fusão de peptídeos ou proteínas antigênicos a sequências de direcionamento apropriadas derivadas de proteínas de transdução de sinal de ativação de resposta imune localizada na membrana plasmática externa (" $IRST_{epm}$ ") medeia efetivamente a apresentação de MHC, resultando preferencialmente em respostas de células T elevadas. Sem desejar estar vinculado a uma teoria específica, a sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$ pode preferencialmente compreender sequências de direcionamento que medeiam a translocação em compartimentos subcelulares definidos de processamento e carregamento de MHC, resultando em aumento da apresentação de MHC classe I e classe II de peptídeos e proteínas antigênicos fundidos a ele.

[0051] O termo "transdução de sinal de ativação da resposta imune" refere-se à cascata de processos pelos quais um sinal interage com um receptor, causando uma alteração no nível ou atividade de um segundo mensageiro ou outro alvo a jusante, e finalmente levando à ativação ou perpetuação de uma resposta imune. O termo "proteína $IRST_{epm}$ " refere-se, portanto, às proteínas localizadas na membrana

plasmática externa, isto é, ao folheto da membrana plasmática que é voltado para o citoplasma, que está envolvido nessas cascatas de sinalização. As proteínas $IRST_{epm}$ são, portanto, expressas preferencialmente na membrana plasmática de células imunes, mais preferencialmente de células apresentadoras de antígeno (APCs). Reconhece-se que, devido à complexidade das vias de sinalização intracelular, o termo proteína $IRST_{epm}$ pode incluir proteínas tendo duas funções na regulação de respostas imunes e que têm efeitos inibidores e ativadores em diferentes configurações. As proteínas $IRST_{epm}$ preferidas são indicadas na Tabela 1 abaixo. Preferencialmente, as "proteínas $IRST_{epm}$ " são rapidamente recicladas na superfície celular.

[0052] Como explicado acima, as moléculas de ácido nucleico artificial da invenção compreendem pelo menos uma sequência de aminoácido "derivados de" pelo menos uma proteína $IRST_{epm}$, como definido neste documento.

[0053] O termo "derivado de", como usado neste documento, geralmente indica que uma sequência pode ser isolada de, relacionada a, com base em ou homóloga a uma sequência de referência. Sequências que são "derivadas de" uma sequência de referência, portanto, incluem sequências que são idênticas à referida sequência de referência (isto é, sequências de comprimento total exibindo 100% de identidade de sequência com a referida sequência de referência), bem como variantes, fragmentos e derivados das referidas sequências de referência. A definição é aplicável tanto a sequências de aminoácido e sequências de ácido nucleico, *mutatis mutandis*.

[0054] Moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, da invenção preferencialmente codificam, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos uma sequência de aminoácido derivada de uma proteína $IRST_{epm}$, conforme descrito neste documento, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referi-

das proteínas.

[0055] Como usado neste documento, o termo "(sequência de aminoácido/proteína)" em geral refere-se a "sequências variantes", isto é, proteínas ou (poli-)peptídeos compreendendo uma sequência de aminoácido que difere em pelo menos um resíduo de aminoácido de uma sequência de aminoácido de referência (ou "de origem") de uma proteína (ou "de origem") ou (poli-)peptídeo de referência.

[0056] Proteínas/(poli-)peptídeos "variantes" podem, assim, preferencialmente compreender, em sua sequência de aminoácido, pelo menos uma mutação, substituição, inserção ou deleção de aminoácido em comparação com sua respectiva sequência de referência. As substituições podem ser selecionadas de substituições conservadoras ou não conservadoras. "Variantes" de proteína/(poli-)peptídeo podem compreender pelo menos uma substituição de aminoácido conservadora, em que aminoácidos originários da mesma classe são trocados entre si. Em particular, esses são aminoácidos tendo cadeias laterais alifáticas, cadeias laterais com carga positiva ou negativa, grupos aromáticos nas cadeias laterais ou aminoácidos, as cadeias laterais dos quais podem formar pontes de hidrogênio, por exemplo, cadeias laterais que possuem uma função hidroxil. Por constituição conservadora, por exemplo, um aminoácido tendo uma cadeia lateral polar pode ser substituído por outro aminoácido tendo uma cadeia lateral polar correspondente, ou, por exemplo, um aminoácido caracterizado por uma cadeia lateral hidrofóbica pode ser substituído por outro aminoácido tendo uma cadeia lateral hidrofóbica correspondente (por exemplo, serina (treonina) por treonina (serina) ou leucina (isoleucina) por isoleucina (leucina)). No entanto, também são aqui previstas substituições de aminoácido não conservadoras.

[0057] Preferencialmente, o termo "variante", como usado neste documento, inclui variantes de ocorrência natural, por exemplo, pré-

proteínas, pró-proteínas e proteínas/(poli-)peptídeos que foram submetidos a processamento proteolítico pós-traducional (isso pode envolver a remoção da metionina N-terminal, peptídeo sinal e/ou a conversão de uma proteína inativa ou não funcional em uma proteína ativa ou funcional), e proteínas/(poli-)peptídeos mutantes de ocorrência natural. O termo "variante" ainda abrange variantes modificadas de proteínas/(poli-)peptídeos, que podem ser modificadas (por sequência) para introduzir ou abolir uma determinada propriedade e/ou funcionalidade biológica. Os termos "variantes de transcrição" ou "variantes de corte e emenda" no contexto de proteínas/(poli-)peptídeos referem-se a variantes produzidas a partir de RNAs mensageiros que são inicialmente transcritas a partir do mesmo gene, mas são subsequentemente submetidas a cortes e emendas (splicing) alternativos (ou diferenciais), onde éxons particulares de um gene podem ser incluídos ou excluídos do RNA mensageiro final processado (RNAm). Deve-se notar que o termo "variante" pode ser essencialmente definido por meio de um grau mínimo de identidade de sequência (e preferencialmente também uma função/propriedades biológicas desejadas) em comparação com uma proteína/(poli-)peptídeos de referência. Assim, fragmentos ou determinados derivados (que também diferem em termos de sua sequência de aminoácido da proteína/(poli-)peptídeo de referência) também podem ser classificados como "variantes". Portanto, uma "variante", como definido neste documento, pode ser derivada de, isolada de, relacionada a ou com base na proteína/(poli-)peptídeo de referência ou um fragmento ou derivado do mesmo.

[0058] O termo "variante (de sequência de aminoácido/proteína)", como usado neste documento, preferencialmente refere-se a (poli-)peptídeos tendo uma identidade de sequência de pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, pre-

ferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97%, com uma sequência de aminoácido da respectiva proteína/(poli-)peptídeo de ocorrência natural (do tipo selvagem), ou um fragmento ou derivado do mesmo.

[0059] Conforme usado neste documento, o termo "fragmento de (sequência de aminoácido/proteína)", em geral, refere-se a uma proteína/(poli-)peptídeo que consiste em uma subsequência contínua da sequência de aminoácido de comprimento total de proteína/(poli-)peptídeo de referência (ou "de origem"), que é, com relação à sua sequência de aminoácido, N-terminal, C-terminal e/ou intrasequencialmente truncado em comparação com a sequência de aminoácido da referida referência proteína/(poli-)peptídeo. Esse truncamento pode ocorrer no nível de aminoácido ou no nível de ácido nucleico, respectivamente. Em outras palavras, um "fragmento" pode ser tipicamente uma parte mais curta de uma sequência de comprimento total de uma sequência de aminoácido. Por conseguinte, um fragmento, tipicamente, consiste em uma sequência que é idêntica à extensão correspondente dentro da sequência de aminoácido de comprimento total. O termo inclui fragmentos de ocorrência natural (tais como fragmentos resultantes de atividade de protease *in vivo* de ocorrência natural), bem como fragmentos projetados.

[0060] O termo "fragmento de (sequência de aminoácido/proteína)" como usado neste documento pode se referir a uma proteína/(poli-)peptídeo compreendendo uma sequência de aminoácido de pelo menos 5 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 10 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 15 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 20 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 25 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 40 re-

síduos de aminoácido contíguos, pelo menos 50 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 60 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 70 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 80 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 90 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 100 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 125 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 150 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 175 resíduos de aminoácido contíguos, pelo menos 200 resíduos de aminoácido contíguos, ou pelo menos 250 resíduos de aminoácido contíguos da sequência de aminoácido de uma proteína/(poli-)peptídeo de referência, ou uma variante ou derivado do mesmo.

[0061] Um fragmento preferido de uma sequência no contexto da presente invenção, consiste em uma extensão contínua de aminoácidos correspondente a uma extensão contínua de entidadesna proteína/(poli-)peptídeo de referência, que representa pelo menos 20%, preferencialmente pelo menos 30%, mais preferencialmente pelo menos 40%, mais preferencialmente pelo menos 50%, ainda mais preferencialmente pelo menos 60%, ainda mais preferencialmente pelo menos 70%, e mais preferencialmente pelo menos 80% do da proteína/(poli-)peptídeo de referência total (isto é, comprimento total), ou uma variante ou derivado do mesmo, do qual o fragmento é derivado.

[0062] Uma identidade de sequência indicada com relação a tal fragmento preferencialmente refere-se à sequência de aminoácido inteira da proteína/(poli-)peptídeo de referência. Preferencialmente, um "fragmento" pode tipicamente compreender ou consistir em uma sequência de aminoácido tendo uma identidade de sequência de pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda

mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97%, com a sequência de aminoácido de uma proteína/(poli-)peptídeo de referência, ou uma variante ou derivado dos mesmos.

[0063] Como usado neste documento, o termo "derivado (de sequência de aminoácido/proteína)" deve ser genericamente compreendido como uma proteína/(poli-)peptídeo que foi modificado com relação a uma proteína/(poli-)peptídeo de referência (ou "de origem") para incluir uma propriedade ou funcionalidade nova ou adicional. Derivados podem ser modificados para compreender funcionalidades biológicas desejadas (por exemplo, pela introdução ou remoção de porções ou domínios que conferem, aumentam, reduzem ou abolem atividades enzimáticas ou especificidade ou afinidade de ligação ao alvo), propriedades de fabricação (por exemplo, pela introdução de porções que conferem uma elevada solubilidade ou maior excreção, ou permitem a purificação) ou propriedades farmacocinéticas/farmacodinâmicas para uso médico (por exemplo, pela introdução de porções que conferem elevada estabilidade, biodisponibilidade, absorção; distribuição e/ou depuração reduzida). Os derivados podem ser preparados pela introdução ou remoção de uma porção ou domínio que confere uma funcionalidade ou propriedade biológica de interesse. Tais porções ou domínios podem ser introduzidos na sequência de aminoácido (por exemplo, nos resíduos terminais amino e/ou carboxil) de forma pós-traducional ou no nível da sequência de ácido nucleico level usando técnicas de engenharia genética padrão (cf. Sambrook J et al., 2012 (4ª ed.), Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York). Um "derivado" pode ser derivado de (e, assim, opcionalmente incluir) a sequência de aminoácido de proteína/(poli-)peptídeo de ocorrência natural (de tipo selvagem), ou uma variante ou fragmento dos mesmos.

[0064] Será compreendido que "derivados de (sequência de aminoácido/proteína) " podem diferir (por exemplo, pode meio de introdução ou remoção de porções de (poli-)peptídeo e/ou domínios de proteína) em sua sequência de aminoácido de proteína/(poli-)peptídeo de referência do qual são derivados, e, assim, podem também qualificar as "variantes". No entanto, enquanto "variantes (de sequência de aminoácido/proteína)" são primariamente definidas em termos de sua identidade de sequência com uma sequência de aminoácido de referência, os derivados são preferencialmente caracterizados pela presença ou ausência de uma funcionalidade ou propriedade biológica específica em comparação com a proteína de referência. Entretanto, "derivados de (sequência de aminoácido/proteína)" podem preferencialmente compreender ou consistir em uma sequência de aminoácido tendo uma identidade de sequência de pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97%, com a sequência de aminoácido de uma proteína/(poli-)peptídeo de referência, ou uma variante ou fragmento dos mesmos.

[0065] De acordo com modalidades preferidas da invenção, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, codifica em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de qualquer uma das proteínas indicadas na Tabela 1 abaixo, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas proteínas.

[0066] Preferencialmente, no contexto da presente invenção, fragmentos, variantes ou derivados "funcionais" apresentam substancial-

mente as mesmas funcionalidades biológicas comparáveis que sua respectiva sequência "de origem" ou "de referência". A definição é aplicável a fragmentos, variantes ou derivados de proteínas/peptídeos/seqüências de aminoácido "funcionais", bem como a fragmentos, variantes ou derivados de sequência de ácido nucleico/polinucleotídeo "funcionais". A funcionalidade biológica desejada é preferencialmente indicada no contexto da respectiva sequência. Em geral, fragmentos de proteínas/peptídeos/seqüência de aminoácidos "funcionais" podem preferencialmente exibir as mesmas ou comparáveis características de ligação, características de direcionamento, características de indução de resposta imune, e assim por diante como sua sequência "de origem" ou "de referência". Os fragmentos, variantes ou derivados de sequência de ácido nucleico/polinucleotídeo "funcionais" podem preferencialmente exibir a mesma ou uma capacidade comparável para decodificar e ser expresso (isto é, opcionalmente transcrito e traduzido) para produzir uma sequência de aminoácido/peptídeo/proteína desejada como sua respectiva sequência "de origem" ou "de referência".

[0067] Fragmentos, variantes e derivados de proteína $IRST_{epm}$ "funcionais" são preferencialmente capazes de direcionar proteínas ou peptídeos antigênicos (preferencialmente fundidos a eles) para compartimentos de processamento de MHC classe I e preferencialmente MHC classe II. Portanto, o uso de fragmentos, variantes e derivados de proteína $IRST_{epm}$ "funcionais" preferencialmente melhora as respostas de células auxiliares T CD4+ e, por conseguinte, a imunidade mediada por anticorpos e/ou CD8+ CTL e/ou elevada.

Tabela 1: Proteínas IRST_{epm}

#	Identificador UniProt	Nome da Proteína	Nome Curto	SEQ ID NO: sequência de aminoácido wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada
1	P16410	Proteína 4 de linfócito T citotóxico	CTLA4	SEQ ID NO: 169	377	585, 793, 1001, 1209, 1417, 1625, 1833, 2041, 2249, 2457, 2665, 2873
2	P32248	Receptor de quimiocina C-C tipo 7	CCR7	SEQ ID NO: 173	381	589, 797, 1005, 1213, 1421, 1629, 1837, 2045, 2253, 2461, 2669, 2877
3	A0A5B9	Região C da cadeia-beta 2 de receptor de célula T	TRBC2	SEQ ID NO: 157	365	573, 781, 989, 1197, 1405, 1613, 1821, 2029, 2237, 2445, 2653, 2861
4	B7Z8K6	Região C da cadeia-delta de receptor de célula T	TRDC	SEQ ID NO: 158	366	574, 782, 990, 1198, 1406, 1614, 1822, 2030, 2238, 2446, 2654, 2862
5	B9A064	Polipeptídeo 5 tipo lambda de imunoglobulina	IGLL5	SEQ ID NO: 159	367	575, 783, 991, 1199, 1407, 1615, 1823, 2031, 2239, 2447, 2655, 2863
6	O00206	Receptor do tipo Toll 4	TLR4	SEQ ID NO: 160	368	576, 784, 992, 1200, 1408, 1616, 1824, 2032, 2240, 2448, 2656, 2864

#	Identificador UniProt	Nome da Proteína	Nome Curto	SEQ ID NO: sequência de aminoácido wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada
7	P01730	Glicoproteína de superfície de célula T CD4	CD4	SEQ ID NO: 161	369	577, 785, 993, 1201, 1409, 1617, 1825, 2033, 2241, 2449, 2657, 2865
8	P01850	Região C de cadeia-beta 1 de receptor de célula T	TRBC1	SEQ ID NO: 162	370	578, 786, 994, 1202, 1410, 1618, 1826, 2034, 2242, 2450, 2658, 2866
9	P07766	Cadeia epsilon de glicoproteína de superfície de célula T CD3	CD3E	SEQ ID NO: 163	371	579, 787, 995, 1203, 1411, 1619, 1827, 2035, 2243, 2451, 2659, 2867
10	P08575	Fosfatase C de proteína tirosina do tipo receptor	PTPRC	SEQ ID NO: 164	372	580, 788, 996, 1204, 1412, 1620, 1828, 2036, 2244, 2452, 2660, 2868
11	P08637	Receptor III-A da região Fc gama de imunoglobulina de baixa afinidade	FCG3A	SEQ ID NO: 165	373	581, 789, 997, 1205, 1413, 1621, 1829, 2037, 2245, 2453, 2661, 2869
12	P10747	Glicoproteína de superfície específica de célula T CD28	CD28	SEQ ID NO: 166	374	582, 790, 998, 1206, 1414, 1622, 1830, 2038, 2246, 2454, 2662, 2870

#	Identificador UniProt	Nome da Proteína	Nome Curto	SEQ ID NO: sequência de aminoácido wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada
13	P11912	Cadeia de proteína alfa associada a complexo de receptor de antígeno de célula B	CD79A	SEQ ID NO: 167	375	583, 791, 999, 1207, 1415, 1623, 1831, 2039, 2247, 2455, 2663, 2871
14	P15391	Antígeno de linfócito B CD19	CD19	SEQ ID NO: 168	376	792, 1000, 1208, 1416, 1624, 1832, 2040, 2248, 2456, 2664, 2872, 584
15	P16671	Glicoproteína de plaqueta 4	CD36	SEQ ID NO: 170	378	586, 794, 1002, 1210, 1418, 1626, 1834, 2042, 2250, 2458, 2666, 2874
16	P26718	Proteína de membrana integral tipo II NKG2-D	NKG2D	SEQ ID NO: 171	379	587, 795, 1003, 1211, 1419, 1627, 1835, 2043, 2251, 2459, 2667, 2875
17	P30273	Subunidade gama do receptor epsilon de imunoglobulina de alta afinidade	FCERG	SEQ ID NO: 172	380	588, 796, 1004, 1212, 1420, 1628, 1836, 2044, 2252, 2460, 2668, 2876
18	P40259	Cadeia beta de proteína associada ao complexo do receptor de antígeno de célula B,	CD79B	SEQ ID NO: 174	382	590, 798, 1006, 1214, 1422, 1630, 1838, 2046, 2254, 2462, 2670, 2878

#	Identificador UniProt	Nome da Proteína	Nome Curto	SEQ ID NO: sequência de aminoácido wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada
19	P42081	Antígeno de ativação de linfócito T CD86	CD86	SEQ ID NO: 175	383	591, 799, 1007, 1215, 1423, 1631, 1839, 2047, 2255, 2463, 2671, 2879
20	Q15762	Antígeno CD226	CD226	SEQ ID NO: 176	384	592, 800, 1008, 1216, 1424, 1632, 1840, 2048, 2256, 2464, 2672, 2880
21	Q685J3	Mucina-17	MUC17	SEQ ID NO: 177	385	593, 801, 1009, 1217, 1425, 1633, 1841, 2049, 2257, 2465, 2673, 2881
22	Q9NNX6	CD209	Antígeno CD209	SEQ ID NO: 178	386	594, 802, 1010, 1218, 1426, 1634, 1842, 2050, 2258, 2466, 2674, 2882
23	Q9NR97	TLR8	Receptor do tipo Toll 8	SEQ ID NO: 179	387	803, 1011, 1219, 1427, 1635, 1843, 2051, 2259, 2467, 2675, 2883, 595

[0068] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, podem codificar em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de IRS- T_{epm} compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 157-179, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97%, de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[0069] Por conseguinte, a região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, pode preferencialmente compreender uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 365-387, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97%, de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[0070] O termo "variante de (sequência de ácido nucleico/polinucleotídeo/gene)" refere-se a variantes de sequência de ácido nucleico, isto é, genes ou sequências de ácido nucleico compreendendo uma sequência de ácido nucleico que difere em pelo menos um ácido nucleico de uma sequência de ácido nucleico de referência (ou "de origem") de um gene ou ácido nucleico de referência (ou "de origem"). Genes ou ácidos nucleicos variantes podem assim preferencialmente compreender, em sua sequência de ácido nucleico, pelo menos uma mutação, substituição, inserção ou deleção quando em comparação com sua respectiva sequência de referência. Preferencialmente, o termo "variante", como usado neste documento, inclui variantes de ocorrência natural, e variantes projetadas de genes ou sequências de ácido nucleico. Portanto, uma "variante", como definido neste documento, pode ser derivada de, isolada de, relacionada a, com base em ou homóloga à sequência de ácido nucleico de referência. "Variantes" podem preferencialmente ter uma identidade de sequência de pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97%, com uma sequência de ácido nucleico do respectivo gene ou sequência de ácido nucleico de ocorrência natural (do tipo selvagem), ou um homólogo, fragmento ou derivado do mesmo.

[0071] O termo "fragmento de (sequência de ácido nucleico/polinucleotídeo/gene)" refere-se a uma subsequência contínua do gene ou sequência de ácido nucleico de referência (ou "de origem") de comprimento total. Em outras palavras, um "fragmento" pode ser tipicamente uma porção mais curta de um gene ou sequência de ácido nu-

cleico de comprimento total. Por conseguinte, um fragmento, tipicamente, consiste em uma sequência que é idêntica à extensão correspondente dentro do gene ou sequência de ácido nucleico de comprimento total. O termo inclui fragmentos de ocorrência natural, bem como fragmentos projetados. Um fragmento preferido de uma sequência no contexto da presente invenção consiste em uma extensão contínua de ácidos nucleicos correspondente à extensão contínua de entidades no gene ou ácido nucleico do qual o fragmento é derivado, que representa pelo menos 20%, preferencialmente pelo menos 30%, mais preferencialmente pelo menos 40%, mais preferencialmente pelo menos 50%, ainda mais preferencialmente pelo menos 60%, ainda mais preferencialmente pelo menos 70%, e mais preferencialmente pelo menos 80% do gene ou sequência de ácido nucleico total (isto é, comprimento total) do qual o fragmento é derivado. Uma identidade de sequência indicada com relação a tal fragmento preferencialmente refere-se ao gene ou sequência de ácido nucleico inteiro. Preferencialmente, um "fragmento" pode compreender uma sequência de ácido nucleico tendo uma identidade de sequência de pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97%, com um gene ou sequência de ácido nucleico de referência do qual é derivado.

[0072] O termo "derivado de (sequência de ácido nucleico/polinucleotídeo/gene)" deve ser genericamente compreendido como uma sequência de ácido nucleico/polinucleotídeo/gene que foi modificado com relação a uma sequência de ácido nucleico/polinucleotídeo/gene de referência (ou "de origem") para incluir uma propriedade ou funcio-

nalidade nova ou adicional. Derivados podem ser modificados para compreender funcionalidades biológicas desejadas (por exemplo, resistência à degradação enzimática, eficácia de tradução), propriedades de fabricação, ou propriedades farmacocinéticas/farmacodinâmicas para uso médico (por exemplo, pela introdução de porções que conferem elevada estabilidade, biodisponibilidade, absorção; distribuição e/ou depuração reduzida). Derivados podem ser preparados pela introdução ou remoção de uma sequência de ácido nucleico ou porção adicional que confere uma funcionalidade ou propriedade biológica de interesse. Tal sequência de ácidos nucleicos ou porções adicionais podem ser introduzidas usando técnicas de engenharia genética padrão (cf. Sambrook J et al., 2012 (4ª ed.), Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York). Um "derivado" pode ser derivado de (e, assim, opcionalmente incluir) o gene/polinucleotídeo/sequência de ácido nucleico de ocorrência natural (do tipo selvagem) ou uma variante ou fragmento dos mesmos.

[0073] Será compreendido que "derivados de (gene/polinucleotídeo/sequência de ácido nucleico)" podem diferir (por exemplo, por meio de introdução ou remoção de (poli-)nucleotídeos) em sua sequência de nucleotídeo do gene/polinucleotídeo/sequência de ácido nucleico de referência do qual são derivados, e, assim, podem ser também qualificados como "variantes". No entanto, ao passo que "variantes de (gene/polinucleotídeo/sequência de ácido nucleico)" são primariamente definidas em termos de sua % de identidade de sequência como uma sequência de nucleotídeo de referência, "derivados" são preferencialmente caracterizados pela presença ou ausência de uma funcionalidade ou propriedade biológica específica quando em comparação com o gene/polinucleotídeo/sequência de ácido nucleico de referência. Entretanto, "derivados de (gene/polinucleotídeo/sequên-

cia de ácido nucleico)" podem preferencialmente compreender ou consistir em uma sequência de aminoácido tendo uma identidade de sequência de pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97%, com a sequência de ácido nucleico de um gene/polinucleotídeo/sequência de ácido nucleico de referência, ou uma variante ou fragmento dos mesmos.

[0074] No contexto da presente invenção, "derivados de (sequência de ácido nucleico/polinucleotídeo)" podem particularmente incluir sequências de ácido nucleico/polinucleotídeo que foram modificadas ou estabilizadas quando em comparação com as sequência de ácido nucleico "de origem" ou "de referência" das quais são derivados. Será compreendido, no entanto, que tais polinucleotídeos/sequências de ácido nucleico modificados/estabilizados podem ser também definidos como "variantes".

[0075] Um fragmento, variante ou derivado "funcional" das referidas sequências de ácido nucleico preferencialmente codifica (e, assim, permite a expressão de) uma sequência de aminoácido derivada de IRST_{epm} como definido neste documento.

[0076] De acordo com modalidades preferidas, a região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, pode preferencialmente compreender uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 365-387, 573-595, 781-803, 989-1011, 1197-1219, 1613-1635, 1821-1843, 2029-2051, 2237-2259, 2445-2467, 2653-2675, 2861-2883 ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente com-

preendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[0077] Será compreendido que a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, pode codificar pelo menos uma ou uma pluralidade de pelo menos duas sequências de aminoácido derivadas de $IRST_{epm}$ (idênticas ou diferentes) (cf. "RNAs Monocistrônicos, Bi- e Multicistrônicos").

[0078] Em geral, sequências "idênticas" (ou moléculas caracterizadas pelas referidas sequências, tais como moléculas de ácido nucleico ou (poli-)peptídeos) compartilham 100% de identidade de sequência, ao passo que sequências "diferentes" (ou moléculas caracterizadas pelas referidas sequências, tais como moléculas de ácido nucleico ou (poli-)peptídeos) compartilham uma identidade de sequência inferior a 100%, tal como 99% ou menos, 90% ou menos, 80% ou menos, 70% ou menos, 60% ou menos, 50% ou menos, 40% ou menos, 30% ou menos, 20% ou menos, 10% ou menos, 5% ou menos, ou 2% ou menos.

[0079] Uma proteína $IRST_{epm}$ particularmente preferida pode ser CTLA4. A sequência(s) de aminoácido adicional(is) codificada(s) por pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode(m) ser derivada(s) de CTLA4.

[0080] Por conseguinte, em modalidades preferidas, a molécula de

ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação uma sequência de aminoácido adicional derivada de CTLA4 compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com a SEQ ID NO: 169, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) da mesma, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com a SEQ ID NO: 169.

[0081] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode assim compreender em sua pelo menos uma região de codificação uma sequência de ácido nucleico compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID Nos: 377, 585, 793, 1001, 1209, 1417, 1625, 1833, 2041, 2249, 2457, 2665 ou 2873, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma das referidas sequências.

Domínio transmembranar (TMD)

[0082] De acordo com modalidades preferidas, a pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de $IRST_{epm}$ codificada na pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, pode compreender ou consistir em um domínio transmembranar derivado de $IRST_{epm}$. Por conseguinte, na molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, a referida pelo menos uma Sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$ adicional pode preferencialmente compreender ou consistir em b. pelo menos um domínio transmembranar.

[0083] "Domínios transmembranares" são domínios de proteína com domínio de filamento beta ou helicoidal tipicamente curtos (menos de 50 aminoácidos) que englobam membranas. Os domínios transmembranarws podem ser determinados experimentalmente, por exemplo, por difração de raios X, ou podem ser previstos com base em similaridades de sequência ou usando ferramentas de previsão conhecidas, tais como MHMM, Memsat, Phobius e o método de plotagem do momento hidrofóbico. Sem desejar estar vinculado a uma teoria específica, é previsto que domínios transmembranares derivados de $IRST_{epm}$ "de rápida reciclagem" são vantajosamente capazes de ancorar peptídeos ou proteínas antigênicos fundidos à membrana plasmática, onde eles são reciclados ou guiados para os compartimentos celulares de processamento de MHC I e, em particular, MHC II.

[0084] De acordo com modalidades preferidas da invenção, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, codifica em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos um domínio transmembranar conforme indicado na Tabela 2 abaixo, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer um dos referidos domínios transmembranares.

Tabela 2: Domínios transmembranares derivados de IRST_{epm}

#	Identificador UniProt	Nome Cur-to	Nome da Proteínas	Posição de aminoácido no domínio TM	SEQ ID NO: sequência de aminoácido wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico wt	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada
24	P16671	CD36	Glicoproteína de plaqueta 4 (Translocase de ácido graxo) (FAT) (Glycoprotein IIIb) (GPIIIB) (Antígeno de diferenciação de leucócito CD36) (PAS IV) (PAS-4) (Receptor de colágeno plaquetário) (glicoproteína de plaqueta IV) (GPIV) (Receptor de trombospondina) (Antígeno CD CD36)	8-29	SEQ ID NO: 180	388	596, 804, 1012, 1220, 1428, 1636, 1844, 2052, 2260, 2468, 2676, 2884
25	P16671	CD36	Ver #24	440-461	SEQ ID NO: 182	390	598, 806, 1014, 1222, 1430, 1638, 1846, 2054, 2262, 2470, 2678, 2886
26	P32248	CCR7	Receptor de quimiocina C-C tipo 7 (C-C CKR-7) (CC-CKR-7) (CCR-7) (BLR2) (CDw197) (Receptor 1 acoplado à proteína G induzida por vírus de Epstein-Barr) (EBI1) (Receptor 1 acoplado à proteína G induzida por EBV) (Receptor beta MIP-3) (Antígeno CD CD197)	60-86	SEQ ID NO: 181	389	597, 805, 1013, 1221, 1429, 1637, 1845, 2053, 2261, 2469, 2677, 2885

27	P32248	CCR7	Ver #26	96-116	SEQ ID NO: 183	391	599, 807, 1015, 1223, 1431, 1639, 1847, 2055, 2263, 2471, 2679, 2887
28	P32248	CCR7	Ver #26	131-152	SEQ ID NO: 184	392	600, 808, 1016, 1224, 1432, 1640, 1848, 2056, 2264, 2472, 2680, 2888
29	P32248	CCR7	Ver #26	171-191	SEQ ID NO: 185	393	601, 809, 1017, 1225, 1433, 1641, 1849, 2057, 2265, 2473, 2681, 2889
30	P32248	CCR7	Ver #26	220-247	SEQ ID NO: 186	394	602, 810, 1018, 1226, 1434, 1642, 1850, 2058, 2266, 2474, 2682, 2890
31	P32248	CCR7	Ver #26	264-289	SEQ ID NO: 187	395	603, 811, 1019, 1227, 1435, 1643, 1851, 2059, 2267, 2475, 2683, 2891
32	P32248	CCR7	Ver #26	314-331	SEQ ID NO: 188	396	604, 812, 1020, 1228, 1436, 1644, 1852, 2060, 2268, 2476, 2684, 2892
33	A0A5B9	TRBC2	Região C da cadeia-beta 2 de receptor de célula T	146-168	SEQ ID NO: 189	397	605, 813, 1021, 1229, 1437, 1645, 1853, 2061, 2269, 2477, 2685, 2893
34	B7Z8K6	TRDC	Região C da cadeia-delta de receptor de célula T	131-153	SEQ ID NO: 190	398	606, 814, 1022, 1230, 1438, 1646, 1854, 2062,

							2270, 2478, 2686, 2894
35	O00206	TLR4	Receptor do tipo Toll 4 (hToll) (Antígeno CD CD284)	632-652	SEQ ID NO: 191	399	607, 815, 1023, 1231, 1439, 1647, 1855, 2063, 2271, 2479, 2687, 2895
36	P01730	CD4	Glicoproteína de superfície de célula T CD4 (Antígeno de superfície de células T T4/Leu-3) (Antígeno CD CD4)	397-418	SEQ ID NO: 192	400	608, 816, 1024, 1232, 1440, 1648, 1856, 2064, 2272, 2480, 2688, 2896
37	P01850	TRBC1	Região C de cadeia-beta 1 de receptor de célula T	152-172	SEQ ID NO: 193	401	609, 817, 1025, 1233, 1441, 1649, 1857, 2065, 2273, 2481, 2689, 2897
38	P07766	CD3E	Cadeia epsilon de glicoproteína de superfície de célula T CD3 (cadeia epsilon de antígeno de superfície de células T T3/Leu-4) (Antígeno CD CD3e)	127-152	SEQ ID NO: 194	402	610, 818, 1026, 1234, 1442, 1650, 1858, 2066, 2274, 2482, 2690, 2898
39	P08575	PTPRC	Fosfatase C de proteína tirosina do tipo receptor (EC 3,1,3,48) (Antígeno comum de leucócito) (L-CA) (T200) (Antígeno CD CD45)	576-597	SEQ ID NO: 195	403	611, 819, 1027, 1235, 1443, 1651, 1859, 2067, 2275, 2483, 2691, 2899
40	P08637	FCG3A	Receptor III-A da região Fc gama de imunoglobulina de baixa afinidade (Antígeno CD16a) (Fc-gama RIII-alfa)	209-229	SEQ ID NO: 196	404	612, 820, 1028, 1236, 1444, 1652, 1860, 2068, 2276, 2484, 2692, 2900

			(Fc-gama RIII) (Fc-gama RIIIa) (FcRIII) (FcRIIIa) (FcR-10) (IgG Fc receptor III-2) (Antígeno CD CD16a)				
41	P10747	CD28	Glicoproteína de superfície específica de célula T CD28 (TP44) (Antígeno CD CD28)	153-179	SEQ ID NO: 197	405	613, 821, 1029, 1237, 1445, 1653, 1861, 2069, 2277, 2485, 2693, 2901
42	P11912	CD79A	Cadeia de proteína alfa associada a complexo de receptor de antígeno de célula B (Ig-alfa) (Glicoproteína de membrana MB-1) (Proteína associada à imunoglobulina ligada por membrana) (Proteína associada à IgM de superfície) (Antígeno CD CD79a)	144-165	SEQ ID NO: 198	406	614, 822, 1030, 1238, 1446, 1654, 1862, 2070, 2278, 2486, 2694, 2902
43	P15391	CD19	Antígeno de linfócito B CD19 (Antígeno B4 de superfície de linfócito B) (Antígeno de diferenciação CD19) (Antígeno de superfície de células T Leu-12) (Antígeno CD CD19)	292-313	SEQ ID NO: 199	407	615, 823, 1031, 1239, 1447, 1655, 1863, 2071, 2279, 2487, 2695, 2903
44	P16410	CTLA4	Proteína 4 associada a linfócito T citotóxico (Antígeno 4 associado a linfócito T citotóxico) (CTLA-4) (Antígeno CD CD152)	162-182	SEQ ID NO: 200	408	616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696, 2904
45	P26718	NKG2D	Proteína de membrana integral tipo II	52-72	SEQ ID NO:	409	617, 825, 1033, 1241,

			NKG2-D (Membro 1 da subfamília K do receptor semelhante à lectina de células exterminadoras) (Receptor D de células NK) (Receptor NK de ativação de NKG2-D) (Antígeno CD CD314)		201		1449, 1657, 1865, 2073, 2281, 2489, 2697, 2905
46	P30273	FCERG	Subunidade gama do receptor epsilon de imunoglobulina de alta afinidade (Cadeia gama do receptor Fc) (FcR-gama) (Fc-epsilon RI-gama) (Subunidade gama do receptor Fc de IgE) (FceRI gama)	24-44	SEQ ID NO: 202	410	618, 826, 1034, 1242, 1450, 1658, 1866, 2074, 2282, 2490, 2698, 2906
47	P40259	CD79B	Cadeia beta de proteína associada ao complexo do receptor de antígeno de célula B (Glicoproteína específica de célula B B29) (Ig-beta) (Proteína B29 associada à imunoglobulina) (Antígeno CD CD79b)	160-180	SEQ ID NO: 203	411	619, 827, 1035, 1243, 1451, 1659, 1867, 2075, 2283, 2491, 2699, 2907
48	P42081	CD86	Antígeno de ativação de linfócito T CD86 (Antígeno B7-2 de ativação) (B70) (BU63) (Receptor B7.2 de contador de CTLA-4) (FUN-1) (Antígeno CD CD86)	248-268	SEQ ID NO: 204	412	620, 828, 1036, 1244, 1452, 1660, 1868, 2076, 2284, 2492, 2700, 2908

49	Q15762	CD226	Antígeno CD226 (Molécula 1 acessória de DNAX) (DNAM-1) (Antígeno CD CD226)	255-275	SEQ ID NO: 205	413	621, 829, 1037, 1245, 1453, 1661, 1869, 2077, 2285, 2493, 2701, 2909
50	Q685J3	MUC17	Mucina-17 (MUC-17) (Mucina-3 do intestino delgado) (MUC-3)	4394-4414	SEQ ID NO: 206	414	622, 830, 1038, 1246, 1454, 1662, 1870, 2078, 2286, 2494, 2702, 2910
51	Q9NNX6	CD209	Antígeno CD209 (Membro L da família 4 do domínio de lectina tipo C) (Não integrina 1 de captura de ICAM-3 específica para células dendríticas) (DC-SIGN) (DC-SIGN1) (Antígeno CD CD209)	38-58	SEQ ID NO: 207	415	623, 831, 1039, 1247, 1455, 1663, 1871, 2079, 2287, 2495, 2703, 2911
52	Q9NR97	TLR8	Receptor do tipo Toll 8 (Antígeno CD CD288)	828-848	SEQ ID NO: 208	416	624, 832, 1040, 1248, 1456, 1664, 1872, 2080, 2288, 2496, 2704, 2912

[0085] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a invenção, pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos um domínio transmembranar derivado de IRST_{epm} compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 180-208, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[0086] Por conseguinte, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode preferencialmente compreender em sua pelo menos uma região de codificação uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 388-416, 596-624, 804-832, 1012-1040, 1220-1248, 1428-1456, 1636-1664, 1844-1872, 2052-2080, 2260-2288, 2468-2496, 2676-2704, 2884-2912, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferenci-

almente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[0087] Mais preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação um domínio transmembranar derivado de CTLA4 compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com a SEQ ID NO: 200, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) da mesma, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com a SEQ ID NO: 200.

[0088] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode, assim, compreender em sua pelo menos uma região de codificação uma sequência de ácido nucleico compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 408, 616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696 ou 2904, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencial-

mente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma das referidas sequências.

Domínio Citoplasmático (CD)

[0089] De acordo com modalidades preferidas, a pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de $IRST_{epm}$ codificada na pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, pode opcionalmente (adicionalmente) compreender ou consistir em um domínio citoplasmático derivado de $IRST_{epm}$. Por conseguinte, na molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, a referida pelo menos uma sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$ adicional pode preferencialmente (adicionalmente) compreender ou consistir em c. pelo menos um domínio citoplasmático.

[0090] "Domínios citoplasmáticos" são domínios intracelulares que tipicamente interagem com o interior da célula. Sem desejar estar vinculado a uma teoria específica, é previsto que domínios citoplasmáticos derivados de $IRST_{epm}$ podem conferir ainda características de direcionamento vantajosas aos peptídeos ou proteínas antigênicos codificados para Compartimentos de processamento de MHC I e, em particular, MHC II.

[0091] Preferencialmente, o domínio citoplasmático derivado de $IRST_{epm}$ pode estar presente além do domínio transmembranar derivado de $IRST_{epm}$. O domínio citoplasmático e o domínio transmembranar podem ser derivados de proteínas $IRST_{epm}$ idênticas ou diferentes. De acordo com algumas modalidades preferidas, o domínio citoplasmático e o domínio transmembranar estão presentes em uma sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$ adicional contínua.

Domínio Transmembranar + Domínio Citoplasmático (CD)

[0092] De acordo com modalidades preferidas, a pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de $IRST_{epm}$ codificada na pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, pode compreender ou consistir em um domínio transmembranar derivado de $IRST_{epm}$ e um domínio citoplasmático derivado de $IRST_{epm}$. Por conseguinte, na molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, a referida pelo menos uma sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$ pode preferencialmente compreender ou consistir em b. pelo menos um domínio transmembranar e c. pelo menos um domínio citoplasmático.

Tabela 3: Proteínas derivadas de IRST_{epm} compreendendo um domínio transmembranar e um domínio citoplasmático

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Posição de aminoácido no domínio TM + Cys	SEQ ID NO: (AA)	Nomes de genes	SEQ ID NO: ácido nucleico wt	SEQ ID NO: ácido nucleico otimizado
53	P16671	CD36	440-472	SEQ ID NO: 76645	CD36 GP3B GP4	76668	76691, 76714, 76737, 76760, 76783, 76806, 76829, 76852, 76875, 76898, 76921, 76944
54	P32248	CCR7	153-191	SEQ ID NO: 76646	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	76669	76692, 76715, 76738, 76761, 76784, 76807, 76830, 76853, 76876, 76899, 76922, 76945
55	P32248	CCR7	248-289	SEQ ID NO: 76647	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	76670	76693, 76716, 76739, 76762, 76785, 76808, 76831, 76854, 76877, 76900, 76923, 76946
56	A0A5B9	TRBC2	145-178	SEQ ID NO: 76625	TRBC2 TCRBC2	76648	76671, 76694, 76717, 76740, 76763, 76786, 76809, 76832, 76855, 76878, 76901, 76924
57	B7Z8K6	TRDC	131-154	SEQ ID NO: 76626	TRDC	76649	76672, 76695, 76718, 76741, 76764, 76787, 76810, 76833, 76856, 76879, 76902, 76925
58	O00206	TLR4	632-839	SEQ ID NO: 76627	TLR4	76650	76673, 76696, 76719, 76742, 76765, 76788, 76811, 76834, 76857, 76880, 76903, 76926
59	P01730	CD4	397-458	SEQ ID NO: 76628	CD4	76651	76674, 76697, 76720, 76743, 76766, 76789, 76812, 76835, 76858, 76881, 76904, 76927

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Posição de aminoácido no domínio TM + Cys	SEQ ID NO: (AA)	Nomes de genes	SEQ ID NO: ácido nucleico wt	SEQ ID NO: ácido nucleico otimizado
60	P01850	TRBC1	152-178	SEQ ID NO: 76629	TRBC1	76652	76675, 76698, 76721, 76744, 76767, 76790, 76813, 76836, 76859, 76882, 76905, 76928
61	P07766	CD3E	27-207	SEQ ID NO: 76630	CD3E T3E	76653	76676, 76699, 76722, 76745, 76768, 76791, 76814, 76837, 76860, 76883, 76906, 76929
62	P08575	PTPRC	576-1304	SEQ ID NO: 76631	PTPRC CD45	76654	76677, 76700, 76723, 76746, 76769, 76792, 76815, 76838, 76861, 76884, 76907, 76930
63	P08637	FCG3A	209-254	SEQ ID NO: 76632	FCGR3A CD16A FCG3 FCGR3 IGFR3	76655	76678, 76701, 76724, 76747, 76770, 76793, 76816, 76839, 76862, 76885, 76908, 76931
64	P10747	CD28	153-179	SEQ ID NO: 76633	CD28	76656	76679, 76702, 76725, 76748, 76771, 76794, 76817, 76840, 76863, 76886, 76909, 76932
65	P11912	CD79A	144-226	SEQ ID NO: 76634	CD79A IGA MB1	76657	76680, 76703, 76726, 76749, 76772, 76795, 76818, 76841, 76864, 76887, 76910, 76933
66	P15391	CD19	292-556	SEQ ID NO: 76635	CD19	76658	76681, 76704, 76727, 76750, 76773, 76796, 76819, 76842, 76865, 76888, 76911, 76934
67	P16410	CTLA4	162-223	SEQ ID NO: 76636	CTLA4 CD152	76659	76682, 76705, 76728, 76751, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76889, 76912, 76935, 76947, 77004-77017, 77066

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Posição de aminoácido no domínio TM + Cys	SEQ ID NO: (AA)	Nomes de genes	SEQ ID NO: ácido nucleico wt	SEQ ID NO: ácido nucleico otimizado
68	P26718	NKG2D	1-72	SEQ ID NO: 76637	KLRK1 D12S2489E NKG2D	76660	76683, 76706, 76729, 76752, 76775, 76798, 76821, 76844, 76867, 76890, 76913, 76936
69	P30273	FCERG	24-86	SEQ ID NO: 76638	FCER1G	76661	76684, 76707, 76730, 76753, 76776, 76799, 76822, 76845, 76868, 76891, 76914, 76937
70	P40259	CD79B	160-229	SEQ ID NO: 76639	CD79B B29 IGB	76662	76685, 76708, 76731, 76754, 76777, 76800, 76823, 76846, 76869, 76892, 76915, 76938
71	P42081	CD86	248-329	SEQ ID NO: 76640	CD86 CD28LG2	76663	76686, 76709, 76732, 76755, 76778, 76801, 76824, 76847, 76870, 76893, 76916, 76939
72	Q15762	CD226	255-336	SEQ ID NO: 76641	CD226 DNAM1	76664	76687, 76710, 76733, 76756, 76779, 76802, 76825, 76848, 76871, 76894, 76917, 76940
73	Q685J3	MUC17	4393-4493	SEQ ID NO: 76642	MUC17 MUC3	76665	76688, 76711, 76734, 76757, 76780, 76803, 76826, 76849, 76872, 76895, 76918, 76941
74	Q9NNX6	CD209	1-58	SEQ ID NO: 76643	CD209 CLEC4L	76666	76689, 76712, 76735, 76758, 76781, 76804, 76827, 76850, 76873, 76896, 76919, 76942
75	Q9NR97	TLR8	828-1041	SEQ ID NO: 76644	TLR8 UNQ249/PRO28 6	76667	76690, 76713, 76736, 76759, 76782, 76805, 76828, 76851, 76874, 76897, 76920, 76943

[0093] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a invenção, pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos um domínio transmembranar derivado de IRST_{epm} e pelo menos um domínio citoplasmático compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 76625 - 76647, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[0094] Por conseguinte, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode preferencialmente compreender em sua pelo menos uma região de codificação uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 76648 - 76670, 76694 - 76716, 76717 - 76739, 76671 - 76693, 77004 - 770017, 76763 - 76785, 76786 - 76808, 76809 - 76831, 76832 - 76854, 76855 - 76877, 76878 - 76900, 76901 - 76923, 76924 - 76946, 76947, 76740 - 76762, 77066, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencial-

mente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[0095] Mais preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação um domínio transmembranar derivado de CTLA4 e domínio citoplasmático compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com a SEQ ID NO: 76636, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) da mesma, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com a SEQ ID NO: 76636.

[0096] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode, assim, compreender em sua pelo menos uma região de codificação uma sequência de ácido nucleico compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 76659, 76705, 76728, 76682, 77004-77017, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76912, 76889, 76935, 76947, 76751, 77066 ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%,

60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma das referidas sequências.

[0097] A sequência de ácido nucleico do RNA da invenção pode ser adaptada de maneira a permitir a diferenciação de diferentes espécies de RNA em uma composição compreendendo mais de uma espécie de RNA. Preferencialmente, a sequência de ácido nucleico do RNA é adaptada sem introduzir alterações na sequência de aminoácido codificada pelo respectivo RNA. Preferencialmente, a sequência de ácido nucleico do RNA é adaptada em uma extensão de 10-200 nucleotídeos para permitir a diferenciação de diferentes espécies de RNA através de métodos analíticos baseados em PCR. A(s) extensão(ões) de sequência adaptada(s) pode(m) estar posicionada(s) em uma região não traduzida (UTR), na sequência de codificação de um peptídeo sinal, na sequência de codificação do epítopo, em uma região de ligante, na sequência de codificação de um epítopo auxiliar, na região transmembranar de CTLA4, na região citoplasmática de CTLA4, na região transmembranar e citoplasmática de CTLA4. Preferencialmente, extensões de sequência adaptadas permitindo a diferenciação de diferentes espécies de RNA em uma composição são introduzidas na região transmembranar e citoplasmática de CTLA4. Como um exemplo não limitante, uma composição compreendendo duas diferentes espécies de RNA, em que as extensões de sequência adaptadas permitindo a diferenciação estão na região transmembranar e citoplasmática de CTLA4 (por exemplo, SEQ ID NO: 77004 e SEQ ID NO: 77005). Como ainda outro exemplo não limitante, uma composição compreendendo três diferentes espécies de RNA, em que as extensões de se-

quência adaptadas permitindo a diferenciação estão na região transmembranar e citoplasmática de CTLA4 (por exemplo SEQ ID NO: 77004, SEQ ID NO: 77005 e SEQ ID NO: 77006). Como outro exemplo não limitante, uma composição compreendendo treze diferentes espécies de RNA, em que as extensões de sequência adaptadas permitindo a diferenciação estão na região transmembranar e citoplasmática de CTLA4 (por exemplo SEQ ID NO: 77004 - SEQ ID NO: 77017).

Peptídeo ou proteína antigênico (AN)

[0098] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, a. pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico. De acordo com modalidades preferidas, a sequência de ácido nucleico codificando o referido pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico pode ser fundida (em quadro) a uma sequência de ácido nucleico codificando a pelo menos uma sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$. Portanto, a expressão da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode preferencialmente resultar em uma proteína de fusão compreendendo o pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico unido a (opcionalmente através de ligantes adequados) a pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de $IRST_{epm}$. A referida sequência de aminoácido adicional preferencialmente direciona a peptídeo ou proteína antigênico a compartimentos de processamento de MHC classe I e, mais preferencialmente, MHC classe II, resultando em melhor apresentação de MHC classe I e/ou, preferencialmente, MHC classe II.

[0099] De forma geral, a presente invenção prevê a combinação de qualquer um dos peptídeos ou proteínas antigênicos descritos neste documento com qualquer uma das sequências de aminoácido adicionais derivadas de $IRST_{epm}$, qualquer um dos ligantes, e qualquer um dos peptídeos sinal descritos neste documento, em qualquer ordem

adequada, nas proteínas de fusão antigênicas codificadas pelas moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, da invenção.

[00100] O termo "peptídeo ou proteína antigênico" de forma geral refere-se a qualquer peptídeo ou proteína capaz, sob condições apropriadas, de interagir com/ser reconhecido por componentes do sistema imune (tais como anticorpos ou células imunes). O "peptídeo ou proteína antigênico" preferencialmente interage com/é reconhecido pelos componentes do sistema imune por meio de seus "epítomos (s)" ou "determinantes antigênicos". Dessa forma, o termo "peptídeo ou proteína antigênico" refere-se a um (poli-)peptídeo compreendendo, consistindo em ou sendo capaz de prover pelo menos um epítopo (funcional). É particularmente previsto que as moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, da invenção codificam peptídeos ou proteínas antigênicos de comprimento total, ou preferencialmente fragmentos dos mesmos. O referido fragmento pode compreender ou consistir em epítomos (funcionais) dos referidos peptídeos ou proteínas antigênicos. Preferencialmente, os referidos fragmentos ou epítomos são expressos na célula hospedeira, direcionados a compartimentos de processamento de MHC classe I e, preferencialmente, MHC classe II, e reconhecidos por componentes do sistema imune.

[00101] O termo "componentes do sistema imune" refere-se preferencialmente a células imunes, receptores de células imunes e anticorpos do sistema imune adaptativo. "Peptídeos ou proteínas antigênicos" são preferencialmente capazes de serem processados pelo mecanismo intracelular a ser apresentado às células imunes em uma molécula de MHC, resultando preferencialmente em uma resposta imune específica de antígeno (por exemplo, imunidade mediada por células ou formação de anticorpos). "Peptídeos ou proteínas antigênicos" podem ser o produto de tradução de uma molécula de ácido nucleico arti-

ficial, preferencialmente RNA, da invenção.

[00102] O termo "epítopo" ou "determinante antigênico" refere-se a uma parte ou fragmento de um peptídeo ou proteína antigênico que é reconhecido pelo sistema imune. O referido fragmento pode tipicamente compreender de cerca de 5 a cerca de 20 ou ainda mais aminoácidos. Os epítomos podem ser "conformacionais" (ou "descontínuos"), isto é, compostos por sequências descontínuas dos aminoácidos do peptídeo ou proteína antigênico do qual eles derivam, mas reunidos na estrutura tridimensional de, por exemplo, um complexo MHC, ou "lineares", isto é, consistem em uma sequência contínua de aminoácidos dos peptídeos ou proteínas antigênicos dos quais eles derivam. O termo "epítopo", de forma geral, abrange "epítomos de células T" (reconhecidos por células T através de seu receptor de células T) e "epítomos de células B" (reconhecidos por células B por meio de seu receptor de células B). "Epítomos de células B" são tipicamente localizados na superfície externa de antígenos de peptídeo ou proteína (nativos), como definido neste documento, e podem preferencialmente compreender ou consistir em 5 a 15 aminoácidos, mais preferencialmente, entre 5 a 12 aminoácidos, ainda mais preferencialmente entre 6 a 9 aminoácidos. Os "epítomos de células T" são tipicamente reconhecidos por T células em uma forma ligada a MHC-I ou MHC-II, isto é, como um complexo formado por um fragmento de peptídeo ou proteína antigênico compreendendo o epítopo, e uma molécula de superfície de MHC-I ou MHC-II. Os "epítomos de células T" podem tipicamente ter um comprimento de cerca de 6 a cerca de 20 ou ainda mais aminoácidos, epítomos de célula T apresentados por moléculas de MHC classe I podem preferencialmente ter um comprimento de cerca de 8 a cerca de 10 aminoácidos, por exemplo, 8, 9 ou 10 (ou ainda 11 ou 12 aminoácidos). Os epítomos de célula T apresentados por moléculas de MHC classe II podem preferencialmente ter um comprimento de cerca

de 13 ou mais aminoácidos, por exemplo, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ou ainda mais aminoácidos. No contexto da presente invenção, o termo "epítopo" pode, em particular, se referir a epítomos de célula T.

[00103] Ao se referir a uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, codificando "pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico" neste documento, é previsto que a referida molécula de ácido nucleico artificial pode codificar um ou mais peptídeo(s) ou proteína(s) antigênico(s) de comprimento total (tipo selvagem/variante/derivado), ou um ou mais fragmentos, em particular um epítopo (funcional), do referido peptídeo ou proteína antigênico (de tipo selvagem/variante/derivado). O(s) referido(s) peptídeo(s) ou proteína(s) antigênico(s) (de tipo selvagem/variante/derivado) de comprimento total, ou seu(s) fragmento(s), preferencialmente compreende, consiste em ou provê pelo menos um epítopo (funcional), isto é, o(s) referido(s) peptídeo(s) ou proteína(s) antigênico(s) (de tipo selvagem/variante/derivado) ou seu (s) fragmento(s) preferencialmente compreende ou consiste em um epítopo nativo (preferencialmente reconhecido por células B) ou é capaz de ser processado e apresentado por uma molécula MHC-I ou MHC-II para prover um epítopo ligado a MHC (preferencialmente reconhecido por células T). Um epítopo "funcional" refere-se a um epítopo capaz de induzir uma resposta imune adaptativa desejada em um indivíduo.

[00104] O pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico codificado pela molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode ser N-terminal, C-terminal ou intrasequencialmente fundido a ou composto por pelo menos uma sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$, opcionalmente por meio de ligantes de peptídeo apropriados (providendo uma "proteína de fusão antigênica" como definido neste documento). Dessa forma, é previsto, entre outras coisas

neste documento, que a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção codifique uma sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$, como definido neste documento, que compreende um peptídeo ou proteína antigênico, ou produz um epítipo funcional, como definido neste documento.

[00105] A escolha de peptídeos ou proteínas antigênicos apropriados de forma geral depende da condição ou da doença a ser tratada ou prevenida. Em geral, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, pode codificar qualquer peptídeo ou proteína antigênico (ou qualquer combinação desejada de peptídeos ou proteínas antigênicos) em sua pelo menos uma região de codificação. É também previsto neste documento prover moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, codificando uma pluralidade de qualquer combinação de pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 ou mais peptídeos ou proteínas antigênicos (idênticos ou diferentes), preferencialmente como definido neste documento (ver, por exemplo, vacinas polivalentes).

[00106] Peptídeos e proteínas antigênicos preferidos são especificados abaixo.

Peptídeos ou Proteínas Antigênicos Derivados de Antígenos Tumorais

[00107] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico derivada de um antígeno tumoral.

[00108] O termo "antígeno tumoral" refere-se a antígenos derivados de ou associados a uma doença tumoral ou cancerosa (preferencialmente maligna). Como usado neste documento, os termos "câncer" e "tumor" são usados de forma intercambiável para se referir a uma ne-

oplasia caracterizada por proliferação descontrolada e frequentemente rápida de células que tendem a invadir o tecido circundante e a metastatizar para sítios distantes no corpo. O termo abrange neoplasias benignas e malignas. A malignidade em cânceres é tipicamente caracterizada por anaplasia, invasividade e metástase; enquanto malignidades benignas tipicamente não têm nenhuma dessas propriedades. Os termos "câncer" e "tumor", em particular, referem-se a neoplasias caracterizadas por crescimento tumoral, mas também a cânceres do sangue e sistema linfático. Um "antígeno tumoral" é tipicamente derivado de uma célula tumoral/cancerosa, preferencialmente, uma célula tumoral/cancerosa de mamíferos, e pode estar localizado em ou na superfície de uma célula tumoral derivada de um tumor de mamífero, preferencialmente um ser humano, tal como um tumor sistêmico ou sólido. "Antígenos tumorais" geralmente incluem antígenos específicos de tumor (TSAs) e antígenos associados a tumor (TAAs). Os TSAs podem ser apresentados apenas por células tumorais e não por células "saudáveis" normais. Eles tipicamente resultam de uma mutação específica de tumor. TAAs, que são mais comuns, geralmente são apresentados por células tumorais e saudáveis. Esses antígenos são reconhecidos e a célula apresentadora de antígeno pode ser destruída por células T citotóxicas. Além disso, os antígenos tumorais também podem ocorrer na superfície do tumor na forma de, por exemplo, um receptor mutado. Nesse caso, eles podem ser reconhecidos por anticorpos.

[00109] De preferência, o pelo menos um peptídeo ou proteína antígeno codificado por pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, pode ser derivado do antígeno de melanoma reconhecido por células T 1, fator de início de tradução eucariótico 4 gama 1, Histona H1.2, quinase dependente de ciclina 4, proteína ribossomal 40S S21, fator

de licenciamento de replicação de DNA MCM4, Actina, músculo liso gama-entérico, proteína de melanócito PMEL, proteína de transferência de fosfolipídios, Vimentina, subunidade D do fator de início de tradução eucariótico 3, antígeno 1 associado a melanoma, frutose-bisfosfato aldolase A, subunidade beta-2 de proteína G(I)/G(S)/G(T) de ligação a nucleotídeo guanina, subunidade 7 do complexo de proteína da membrana ER, actina citoplasmática 1, proteína B1 do grupo de alta mobilidade, proteína 2 contendo o domínio espiral-bobina-hélice-espiral-bobina-hélice, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DP beta 1, proteína ribossomal 60S L13, timosina beta-10, isoformas curtas da subunidade alfa da proteína G(s) de ligação a nucleotídeo guanina, subunidade de proteína de ligação a nucleotídeo da guanina beta-2-like 1, inibidor de Bax 1, proteína tumoral de Wilms, fragmento C-terminal de gama-secretase 59, timidilato sintase, proteína ribossomal 60S L10, deubiquitinase específica de Lys-63 BRCC36, proteína básica de mielina, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa A-2, proteína do complexo regulador LAMTOR5, proteína ribossomal 40S S25, membro F da família do domínio de anquirina POTE, proteína 1 semelhante ao fator de mortalidade 4, Antígeno associado a melanoma 3, Heme oxigenase 1, ciclina-B1 específica para G2/mitose, subunidade alfa do proteassoma tipo 5, Proteína THEMIS2, sintase de ácido graxo, mamaglobina-A, Proteína relacionada à actina 2, Proteína ribossomal 60S L28, Proteína ribossomal ácida 60S P0, antígeno de tumor celular p53, subunidade de proteassoma beta tipo 3, DNA (citossina-5) metiltransferase 1, catenina beta-1, miosina-9, reticulocalbina-2, ribonucleoproteína nuclear heterogênea A1, proteína ribossomal 60S L8, subunidade de nucleosídeo-difosfato redutase M2, Antígeno associado a melanoma B2, proteína SSX2, antígeno nuclear de célula proliferativa, receptor de proteína tirosina-quinase erbB-2, proteína do choque térmico HSP 90-beta, ornitina

descarboxilase, enzima de conjugação de ubiquitina E2 E3, proteína ribossomal 60S L19, proteínas B e B' associadas à ribonucleoproteína nuclear pequena, fator de alongamento 2, proteína 15 semelhantes à ribonucleoproteína G nuclear pequena putativa, serina-tRNA ligase, beta-2-microglobulina citoplasmática, translocase ADP/ATP 2, dessaturase de Acil-CoA, proteína ribossomal de ubiquitina-60S L40, Prelamina-A/C, proteína cognata de choque térmico de 71 kDa, antígeno associado a melanoma 2, quinase de receptor beta-adrenérgico 1, Farnesil pirofosfato sintase, proteína ribossomal 40S S8, glutamato carboxipeptidase 2, subunidade catalítica PP1-beta fosfatase de proteína serina/treonina, membro 2 da subfamília F de cassete de ligação a ATP, tiol redutase lisossômico induzível por interferon gama, proteína Stress-70, mitocondrial, Mucina-1, proteína ativadora de Rac GTPase 1, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa B-39, proteína ribossomal 40S S16, tirosinase, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe 1, cadeia alfa E, proteína de biossíntese de purina bifuncional PURH, proteína 1 do receptor de transferrina, proteína 1 do tipo ELAV, ribonucleoproteína A nuclear pequena U1, proteína 1-like de choque térmico de 70 kDa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia alfa DR, subunidade alfa da proteína 1 do complexo T molécula de adesão celular relacionada a antígeno carcinoembrionário 5, Histona H2AX, Lamina-B1, proteína ribossomal ácida 60S P2, Actina, citoplasmática 2, Antígeno de linfócito B CD20, Actina, músculo liso aórtico, ativador de transcrição global provável SNF2L2, proteína 5 relacionada à miotubularina, subunidade de proteassoma beta tipo 1, proteína ribossomal 60S L7a, Histona H3.3, proteína ribossomal 60S L24, proteína ribossomal 40S S3, antígeno de histocompatibilidade sw HLA classe I, cadeia alfa Cw-7, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa B-15, proteína serina/treonina quinase Sgk1, subunidade catalítica PP1-alfa de proteína seri-

na/treonina fosfatase, ribonucleoproteína nuclear heterogênea K, taotomerase de L-dopacroma, homólogo de proteína flightless 1, proteína fosfatase 5 de especificidade dupla, proteína 3 da família do domínio TSC22, antígeno 1 de câncer/testículo, isoforma alfa de subunidade reguladora A de 65 kDa da proteína serina/treonina fosfatase 2A, proteína transportadora de proteínas Sec23B, proteína transportadora de proteínas Sec23A, glicoproteína CD59, cadeia de colágeno alfa-5 (IV), proteína 3A contendo domínio interativo rico em AT, proteína 1 de ligação ao trato de polipirimidina, espermina sintase, glutamina-frutose-6-fosfato aminotransferase [isomerização] 1, subunidade L do fator de início da tradução eucariótica 3, proteína BTG2, subunidade RPB1 de RNA polimerase II direcionada a DNA, mieloblastina, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia Cw-3 alfa, subunidade de Importina alfa-5, rRNA 2'-O-metiltransferase fibrilarina, ciclina-A2, helicase DDX5 de RNA dependente de ATP provável, subunidade 2 do citocromo c oxidase, homólogo IST1, proteína ribossomal 60S L35, triosefosfato isomerase, nexina-5 de classificação, antígeno 4 associado a melanoma, Ubiquilina-4, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia Cw-2 alfa, proteína transmembranar 1 induzida por interferon, proteína beta amiloide A4, proteína 1B de choque térmico de 70 kDa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa A-1, antígeno G 12H, transaldolase, RNA helicase DHX16 dependente de ATP do fator de emenda pré-mRNA putativo, proteína 14-3-3 gama, proteína serina/treonina quinase SMG1, ciclina-L1, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, alongamento da proteína 1 de ácidos graxos de cadeia muito longa, membro 2 da família RP/EB de proteína associada a microtúbulos, Subunidade épsilon da proteína 1 do complexo T, esfingolipídio delta (4)-dessaturase DES1, alongamento de proteína 5 de ácidos graxos de cadeia muito longa, proteína 2 semelhante a ORM1, proteína 7 contendo repetição IAP baculoviral, proteí-

na ubiquitina ligase E3 TRIM68, sequência endógena putativa relacionada ao HTLV-1, proteína de proteolípido de mielina, proteína 1 contendo domínio SAM e SH3, proteína ubiquitina ligase E3 SIAH1, proteína 2 semelhante a muscleblind, anexina A1, substrato 1 de quinase dependente de ciclina e caseína ubíquo nuclear, regulador pleiotrópico 1, subunidade 3 do subcomplexo alfa de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, antígeno CD99, subunidade alfa da proteína G(o) de ligação a nucleotídeo guanina, Calsinténina-1, componente de transamidase GPI PIG-T, Perilipina-3, proteína SMU1 contendo repetição de WD40, proteína S100-B, anexina A11, histona H2B tipo 2-F, Calmodulina, proteína 1 de interação com fosfoinositida-3-quinase, subunidade 4 do complexo THO, proteína AHNAK associada à diferenciação de neuroblasto, Fosfoserina aminotransferase, Histona desacetilase 7, Gelsolina, Proteína de junção apertada ZO-1, proteína 7 de enxofre-ferro de NADH desidrogenase [ubiquinona], mitocondrial, fator de transcrição LMO4 do domínio LIM, cadeia beta de espectrina, não eritrocítica 1, subunidade C2 de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, testican-2, alfa-adducina, subunidade F de ATPase de próton tipo V, ribossômica proteína 40S SA, fator de transcrição 1 associado a Bcl-2, fator de acoplamento ATP-sintase 6, mitocondrial, proteína 1 de ligação a fosfatidiletanolamina, proteína ribossomal 40S S29, Septina-2, proteína 3 do domínio de ligação a Metil-CpG, proteína associada a domínio de transformação/transcrição, fator de transcrição HES-1, Paralemina-2, subunidade alfa-3 de ATPase transportadora de sódio/potássio, Estatmina, ribonucleoproteína nuclear heterogênea tipo L, modulador nodal 3, proteína Mx2 de ligação a GTP induzida por interferon, glicoproteína M6-b da membrana neuronal, Contactina-1, Di-peptidase não específica citosólica, Noelina-2, proteína serina/treonina quinase DCLK1, ribonucleoproteína B nuclear pequena U2, proteína espermática autoantigênica nuclear, proteína ribossomal 60S L5, pro-

teína 1 do compartimento intermediário do retículo-Golgi endoplasmático, proteína da morte celular programada 4, Endoplasmina, subunidade F do fator E3 de início de tradução eucariótica, Cofilina-1, piruvato-quinase PKM, subunidade da proteína glicosiltransferase de Dolichil-difosfooligossacarídeo STT3A, 5'(3')-desoxirribonucleotidase, tipo citosólico, proteína 6 contendo domínio transmembranar MARVEL semelhante a CKLF, subunidade 1 do fator de especificidade de poliadenilação e clivagem, transportador de aminoácidos neutro B(0), proteína PRRC1, RNA helicase dependente de ATP provável DDX49, proteína do complexo de poros nucleares Nup160, subunidade beta de ATP sintase, mitocondrial, subunidade 2 do complexo sinal-peptidase, proteína quinase C tipo iota, Histona acetiltransferase p300, Histona H2A tipo 1-A, ribonucleoproteína nuclear pequena G, proteína de montagem do nucleossomo 1-like 1, proteína ribossomal 40S S11, manutenção estrutural de proteína de cromossomos 3, Centrina-2, proteína nuclear de ligação a GTP Ran, proteína ribossomal 40S S3a, RNA helicase A dependente de ATP, subunidade eta da proteína 1 do complexo T, homólogo de proteína ECM29 relacionada a proteassoma, GTPase 1 de ciclo GPN, proteína ribossomal 60S L10a, Ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas C1/C2, Hidroximetilglutaril-CoA sintase, citoplasmática, Esterol O-aciltransferase 1, Tuberina, Fator 1 épsilon-1 de alongamento da tradução eucariótica, Subunidade reguladora de fosfoinositina 3-quinase, Anexina A2, ribonucleoproteína nuclear pequena U2 A', proteína serina/treonina quinase SIK1, Nucleolina, cadeia L-lactato desidrogenase B, cadeia L-lactato desidrogenase A, aladina, proteína 4 associada a microtúbulo, Peroxirredoxina-5, mitocondrial, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa B-7, carbamoil-fosfato sintase [amônia], mitocondrial, proteína 12 contendo domínio em bobina espiral, cinectina, queratina, citoesqueleto tipo I 18, proteína ribossomal 40S S5, proteína 1-like 4 de monta-

gem do nucleossoma, ribonucleoproteína nuclear pequena U4/U6 Prp31, proteína semelhante a ELAV 3, proteína de histocompatibilidade menor HA-1, receptor epsilon Fc de imunoglobulina de baixa afinidade, subunidade 2 reguladora não ATPase do proteassoma 26S, RNA helicase dependente de ATP DDX3X, fator 2 de transcrição de homeodomínio putativo, Fator de transcrição BTF3, homólogo de proteína BRX1 da biogênese do ribossomo, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa B-8, dinamina-2, proteína 4 semelhante a ELAV, RNA helicase dependente de ATP DDX3Y, histona desmetilase UTY, homólogo de pumilio 3, histona H4, Histona H3.2, Proteína S100-A9, fator inibidor da migração de macrófagos, subunidade alfa de hemoglobina, proteína ribossomal 40S S17, cadeia alfa-1(I) de colágeno, cadeia alfa-2(I) de colágeno, subunidade teta da proteína 1 do complexo T, Culina-1, fator de licenciamento de replicação de DNA MCM7, proteína 2 semelhante a BclA, DNA topoisomerase 2-beta, subunidade de proteassoma alfa tipo 4, glutamato bifuncional/prolina-tRNA ligase, subunidade alfa-1 ATPase de transporte de sódio/potássio, subunidade MIC60 do complexo MICOS, Peptidil-prolil-cis-trans isomerase A, subunidade 7 do subcomplexo beta 1 de NADH desidrogenase [ubiquinona], Proteína 2 do tipo MYM de dedo de zinco, Proteína de transformação RhoA, Proteína semelhante a endoplasmica putativa, Proteína de ligação ao RNA do inibidor ativador de plasminogênio 1, Proteína não caracterizada C20orf24, subunidade beta-1 de importina, antígeno D2 associado a melanoma, proteína Spindly, subunidade epsilon de coatomer, proteína de direcionamento para Xklp2, subunidade 4 do complexo de ribonucleoproteína H/ACA, subunidade 3 do complexo de ribonucleoproteína H/ACA, proteína 2 relacionada à degeneração cerebelar, componente do complexo exocisto 2, 1-fosfatidilinositol 3-fosfato 5-quinase, subunidade 3 do complexo ativador de proteassoma, proteína do complexo de poros nuclear

Nup205, proteína homóloga de grau do locus neurogênico 1, proteína protetora lisossômica, proteína serina/treonina quinase 38-like, alfa-1B-glicoproteína, Neuropilina-2, Calreticulina, Filamina-A, Sintenina-1, Catepsina D, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa B-51, Profilina-1, proteína 1 específica de linfócitos, Sinemina, substrato receptor de insulina 2, variante de translocação de ETS 5, proteína ligase Mdm2 de ubiquitina E3, ribonucleoproteína nuclear pequena U1 de 70 kDa, subunidade de Coatomer gama-1, subunidade gama da proteína 1 do complexo T, proteína 1 semelhante a DCN1, proteína 1 semelhante a DCN1, proteína 1 da ribonucleoproteína nucleolar pequena U3 IMP3, fosfoglicerato quinase 1, Proteína de biossíntese de diftamida 1, Metionina aminopeptidase 2, Dipeptidil peptidase 9, Proteína de canal intracelular de cloreto 4, 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase, Acil-proteína tioesterase 2, Subunidade 14 reguladora não-ATPase do proteassoma 26S, fator 1 de troca de nucleotídeo guanina de resistência a brefeldina A específico de Golgi, proteína ubiquitina ligase E3 BRE1A, interador Abl 2, proteína do complexo de poros nuclear Nup88, proteína 4A semelhante a tioredoxina, proteína 2A contendo domínio emp24 transmembranar, fosforilase de glicogênio, forma muscular, placoglobina de junção, Subunidade 2 de Dolichil-difosfoligossacarídeo-proteína glicosiltransferase, proteína 3-like da subunidade do fator 2 de início de tradução eucariótica putativo, proteína serina/treonina quinase/endorribonuclease IRE1, proteína Mx1 de ligação a GTP induzida por interferon, subunidade MIP18 do complexo MMXD associado a fuso mitótico, Sulfirredoxina-1, proteína de ligação a GTP nucleolar 1, proteína de choque térmico de 10 kDa, mitocondrial, Anoctamina-6, proteína de associação pré-ribossômica nucleolar 1, proteína de ligação a RNA 34, isoforma S-adenosilmetionina sintase tipo 2, proteína Transmembranar 209, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia B-13 alfa, hidro-

lase 11 do terminal ubiquitina carboxil, ataxina-10, proteína 13B associada à classificação vacuolar de proteínas, supressor de homólogo SWI4 1, membro 7 da subfamília A de Golgin, proteína 2 semelhante a estomatina, mitocondrial, proteína do complexo de poros nucleares Nup107, N-alfa-acetiltransferase 10, subunidade 6B1 do citocromo c oxidase, proteína 2B contendo domínio de repetição do fator de transcrição geral II-I, ribonucleoproteína heterogênea A0, subunidade 3 do complexo de condensação, Regulamento da proteína 1ª contendo domínio pré-mRNA, Helicase SRCAP, Spartina, proteína não caracterizada ZMYM6NB, proteína 1 associada a CLIP, alfa-actinina-4, proteína nucleolar 58, proteína serina/treonina quinase Kist, fator de transcrição Sp2, apolipoproteína L1, Tanquirase-2, proteína não caracterizada C19orf43, proteína de choque térmico HSP 90-alfa, proteína 5 de complementação cruzada de reparo de raios x, proteína nucleolar 7, ribonucleoproteína nuclear pequena U5 de 200 kDa helicase, selenoproteína de 15 kDa, homólogo B de proteína de processamento de RNA ribossômico 1, componente de ribonucleoproteína nuclear pequena U5 de 116 kDa, antígeno paraneoplásico Ma1, proteína 1 induzida por ácido retinoico, proteína 2 de ativação de GTPase do fator de ribosilação de ADP, proteína nucleolar 56, proteína de ligação de RNA 14, fator de início eucariótica 4A-I, Septina-7, Proteína polibromo-1, Anexina A4, Proteína do centrômero F, Proteína ribossomal 60S L22-like 1, Histona H2B tipo 1-A, Glucoquinase dependente de ADP, Ribonucleoproteína nuclear heterogênea U, Fosfodiesterase 3',5'-cíclica 7A específica de cAMP de alta afinidade, proteína ubiquitina ligase E3 UBR2, difosfatase m7GpppX, fator de reticulação 1 de microtúbulos-actina, isoformas 1/2/3/5, proteína 1 contendo o domínio YTH, fator 1 de início da tradução eucariótica 5A-1, proteína de interação do fator 7 de transcrição de ativação, proteína transmembranar 258, homólogo de proteína 6 associado a RNA nucleolar pequeno U3, RNA helicase

nulceolar 2, subunidade RPB7 da RNA polimerase II direcionada a DNA, proteína semelhante a RRP12, subunidade 6B reguladora da protease 26S, subunidade 7 reguladora da protease 26S, subunidade 4 reguladora da protease 26S, Proteína nucleolar 11, Protimosina alfa, Vezatina, Proteína AF-10, Fator de alongamento negativo C/D, Fator de transcrição E2F1, proteína de ligação a RNA 6, fator 4 de início da tradução eucariótica gama 3, Próximo à proteína do gene 1 de BRCA1, homólogo da subunidade TOM7 do receptor de importação mitocondrial, proteína 1 semelhante a U da ribonucleoproteína nuclear heterogênea, poli [ADP-ribose] polimerase 1, subunidade C do fator 3 de início de tradução eucariótica, subunidade G2 do complexo de condensina-2, transdutor de sinal e ativador da transcrição 1-alfa/beta, Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3, Proteína semelhante a ataxina-2, proteína 4 contendo domínio do adesivo G, proteína GCP60 residente de Golgi, subunidade sigma-3 do complexo de AP-1, subunidade 3 do fator de estimulação de clivagem, RNA helicase DDX24 dependente de ATP, mediador da subunidade 23 de transcrição da RNA polimerase II, homólogo do componente 50 do mecanismo de classificação e montagem, proteína LAP2, cadeia beta Spectrina, eritrocítica, proteína ubiquitina ligase E3 RBBP6, proteína ribossomal 40S S18, proteína associada a queratinócitos 2, subunidade DAD1 de glicosiltransferase de proteína dolichil-difosfooligossacarídeo, antígeno de histocompatibilidade menor H13, catenina alfa-2, membro 31 da família do domínio TBC1, poli [ADP-ribose] polimerase 4, proteína 1 contendo domínio W2 zíper básico de leucina, alfa-glucosidase neutra AB, RuvB-like 2, homólogo da proteína MCM10, plexina-C1, proteína de reparo do DNA XRCC1, proteína AATF, proteína associada a canal 4 potencial do receptor transiente curto, proteína de progressão de ciclo celular 1, Di-hidrofolato redutase, mitocondrial, subunidade 3A do fator de emenda 3, miniproteína de ativação de RNMT, delta da subunidade

de Coatomer, subunidade alfa de Coatomer, mães contra homólogo decapentaplégico 9, proteína FUBI semelhante à ubiquitina, lisina-tRNA ligase, subunidade 641 de citocromo c oxidase, mitocondrial, proteína Polycomb SUZ12, proteína Snapin associada a SNARE, proteína de 54kDa de partícula de reconhecimento de sinal, proteína 2C de desmetilação de histona contendo domínio JmjC provável, proteína 8 semelhante a RNA helicase DDX11 dependente de ATP putativa, polipeptídeo 1 do fator de transcrição geral 3C, proteína tipo Tonsoku, proteína do complexo nuclear de poros Nup214, 6-fosfofructoquinase dependente de ATP, tipo plaquetária, Alfa-endossulfina, proteína ribossomal 60S L26, proteína de reparo de incompatibilidade de DNA Msh2, proteína 8 de ligação de cromodomaina-helicase-DNA, homólogo da proteína 27 do ciclo de divisão celular, proteína transmembranar 43, cadeia pesada 1 de Clatrina, proteína 10 contendo domínio de desintegrina e metaloproteinase, proteína CASP, proteína Gem-associada 5, proteína LAS1L da biogênese ribossômica, proteína 34 contendo repetição de WD, membro 4 da subfamília B homóloga de DnaJ, proteína tirosina quinase Fyn, cointegrador de sinal de ativação 1, subunidade translocase da membrana interna de importação mitocondrial putativa Tim23B, acil-coenzima A oxidase 1 peroxissômica, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DO alfa, poli [ADP-ribose] polimerase 14, mediador da subunidade 18 de transcrição de RNA polimerase II, proteína ribossomal 60S L7, proteína de dedo de zinco 548, proteína FAM32A, proteína de choque térmico HSP 90-alfa A2, Proteína de dedo de zinco associada a myc, ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas A2/B1, isoforma 4 de subunidade de 16 kDa da ATPase de prótons tipo V, Proteína de dedo de zinco 770, Proteína SSXT, proteína 43 contendo domínio BTB e dedo de zinco, molécula adaptadora de transdução de sinal 2, Cirhina, proteína 1 contendo domínio DTW, receptor tipo 2 morfogenético ósseo, Dedi-

cador de proteína de citocinesia 7, subunidade 1 da enzima ativadora de SUMO, atividade viralicídica superexterminadora 2-like 2, proteína ribossomal 60S L15, fator de alongamento da transcrição SPT6, proteína ribossomal 60S L18a, Catalase, proteína 11 de interação com Tufelina, proteína 2 relacionada ao fator de crescimento derivado de hepatoma, proteína semelhante a anexina A2 putativa, proteína transportadora de proteínas Sec16A, fator de alongamento de transcrição SPT5, subunidade 4 do fator de emenda 3B, proteína serina/treonina quinase 17B, Homólogo do fator de emenda de pré-mRNA CWC22, mTOR de proteína serina/treonina quinase, proteína ubiquitina ligase E3 RNF213, fator de início de transcrição específico para RNA polimerase I RRN3, correpresor 2 do receptor nuclear, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DQ alfa 1, glicoproteína da membrana de poros nucleares 210, subunidade 10 do subcomplexo beta de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, histona demetilase 1A específica de lisina, proteína de interação com tioredoxina, proteína ribossomal 60S L27, fator de alongamento putativo 1-alfa-like 3, CoA ligase de ácido graxo de cadeia longa 4, subunidade alfa do receptor de partículas de reconhecimento de sinal, proteína de ligação a 5-hidroximetilcitosina específica de células-tronco embrionárias, subunidade RPABC5 de RNA polimerases I, II e III direcionadas a DNA, distonina, proteína ribossomal 60S L23a, ATP-citrato sintase, quaking de proteínas, proteína do membro 1 de domínio semelhante a ubiquitina residente em retículo endoplasmático responsivo à homocisteína, proteína 2 promotora semelhante a transducina, proteína 16 induzível por interferon gama, cadeia pesada 1 de dineína citoplasmática 1, proteína 1 contendo domínio de nuclease estafilocócica, Tiorredoxina, subunidade grande de ribonucleosídeo-difosfato redutase, receptor de Lamina B, Asparagina sintetase [hidrolização de glutamina], ribonucleoproteína nuclear heterogênea L, Caprina-1, subunidade catalítica de pro-

teína quinase dependente de DNA, proteína serina/treonina quinase RAC-beta, subunidade 1 do fator de replicação C, homólogo A do fator 40 de processamento pré-mRNA, Fator de transcrição do tipo Helicase, fator de emenda pré-mRNA RBM22, proteína semelhantes Cinesina KIF18A, proteína 13A associada à classificação de proteína vacuolar, Raftlina, proteína 94 contendo domínio de bobina espiral 94, proteína 2 1-like associada à proliferação induzida por sinal, fator de emenda de processamento pré-mRNA 8, fator de emenda rico em serina/arginina 3, subunidade zeta-2 da proteína 1 do complexo T, Perifilina-1, proteína MTA2 associada a metástase, espatacsina, ribonucleoproteína nuclear heterogênea A/B, Homólogo de proteína RRP5, proteína de choque térmico de 60 kDa, mitocondrial, subunidade beta da proteína Sec61 de transporte de proteína, proteína ribossomal 40S S19, proteína DEK, subunidade reguladora 2 de quinases dependentes de ciclina, dissulfeto-isomerase de proteína A3, ribonucleoproteína nuclear heterogênea R, polipeptídeo associado a lamina 2, isoforma alfa, subunidade C1 do complexo ATP sintase F(0), mitocondrial, citospina-A, proteína de dedo de zinco 557, proteína de dedo de zinco 669, proteína 6 contendo repetição de WD, transdutor de sinal e ativador de transcrição 6, transportador de peptídeo antigênico 1, receptor RXR gama de ácido retinoico, 2-alfa-quinase 1 do fator de início de tradução eucariótica, proteína associada à subunidade reguladora CDK5 2, adenosina-3 de proteína biossintética de purina trifuncional, proteína 4 contendo o domínio R3H, proteína 27 contendo repetição WD, fator de interação de UAP56, histona acetiltransferase KAT8, N6-adenosina treonilcarbamoiltransferase de tRNA provável, proteína de interação com terminal desoxinucleotidiltransferase 2, Serpina B8, subunidade alfa da ATP sintase, mitocondrial, enzima de ramificação 1,4-alfa-glucan, isoforma de subunidade alfa catalítica de 4,5-bisfosfato 3-quinase, ligase 2 de treonina-tRNA provável, citoplasmática, proteína

127 contendo o domínio em bobina espiral, glucosilceramidase, proteína 5 contendo domínio AAA da família ATPase, subunidade alfa da caseína II quinase, componente 2 do complexo gama-tubulina, subunidade 11 do complexo integrador, elemento transponível Pogo com domínio KRAB, fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2, Serpina B9, proteína 2 de interação com foliculina, Exportina-5, subunidade gama de proteína Sec61 de transporte de proteínas, proteína 1 de troca de nucleotídeo guanina inibida por Brefeldina A, Proteína de corpo multivesicular carregada 5, subunidade pequena de Calpaína 1, proteína 15 de dedo de zinco de domínio PR, membro 11 da subfamília C homóloga de DnaJ, variante 3 de enzima de conjugação de ubiquitina E2, proteína de ligação a RNA perinuclear espermático, carboxipeptidase citosólica 1, homólogo 1 da proteína de reparo de DNA RAD51, proteína semelhante à subunidade C do fator 3 de início de tradução eucariótica, metionina aminopeptidase 1, não receptor de tirosina-proteína fosfatase tipo 11, Proteína UXT, Nardilisina, Mediador de subunidade 13 de transcrição de RNA polimerase II, ausente na proteína de melanoma 1, hidrolase 22 do terminal carboxil de ubiquitina, pirofosfatase de açúcar ADP, proteína 1 de ligação à proteína ativadora de Ras GTPase, proteína Nup155 do complexo de poros nucleares, proteína de dedo de zinco 550, proteína de dedo de zinco 674, homólogo da nucleoporina NUP188, subunidade de partículas de reconhecimento de sinal SRP72, proteína 8 relacionada à proteína de ligação de oxisterol 8, ATPase de transporte de cátions provável 13A3, proteína 2 semelhante à banda 4.1, subunidade 13 reguladora não ATPase do proteossoma 26S, subunidade 9 do complexo citocromo b-c1, proteína BUB3 de ponto de verificação mitótico, componente 4 do complexo exocisto, proteína 2 contendo o domínio fosfolipase semelhante a patatina, cadeia beta-4A de tubulina, membro 3 da subfamília F do casete de ligação a ATP, RNA helicase DHX15 dependente de ATP do

fator de emenda pré-mRNA, subunidade 2 do complexo de proteína 2/3 relacionada à actina, proteína FAM60A, homólogo 6 da proteína Chromobox, subunidade 1 do fator de emenda 3B, fator 2 associado a FAS, subunidade 3 reguladora não ATPase do proteassoma 26S, histona desacetilase 9, proteína 5 somente F-box, membro 1 da subfamília D do cassete de ligação a ATP 1, subunidade d1 de ATPase de prótons do tipo V, intensificador do homólogo rudimentar, proteína semelhante a epsilon da subunidade de ATP sintase, mitocondrial, proteína 1 de ligação a poliadenilato, Proteína OS-9, induzida por interferon, proteína quinase ativada por RNA de cadeia dupla, alfa-taxilina, proteína 9C de repetição de Tetratricopeptídeo, proteína 4 contendo o domínio transmembranar emp24, proteína tirosina quinase não receptora TYK2, proteína ubiquitina ligase E3 AMFR, subunidade alfa de proteassoma tipo-2, isoforma p40 de nucleolisina TIA-1, nucleolisina TIAR, proteína KIF20A semelhante à quinesina, proteína de transferência lipídica não específica, ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase 1, subunidade SSRP1 do complexo FACT, homólogo 1 de Staufen da proteína de ligação a RNA de filamento duplo, subunidade reguladora 3 da proteína serina/treonina fosfatase 6, isopeptidase USPL1 específica de SUMO, proteína 1 contendo o domínio 5'-nucleotidase, fator 6 de emenda rico em serina/arginina, proteína serina/treonina quinase 17A, proteína 2 âncora de A-quinase, proteína de dedo de zinco Rlf, N-metiltransferase de histona-lisina SETD2, Nesprina-2, proteína não caracterizada C14orf119, quinase associada à ciclina-G, proteína 2 da membrana peroxissômica, Nucleoporina GLE1, proteína do complexo de poros nucleares Nup93, proteína de exportação ribossômica 60S NMD3, fosfohistidina fosfatase de 14 kDa, fosfoproteína nucleolar de interação com o domínio FHA MKI67, proteína 3 associada à quinesina, ribonucleoproteína nuclear pequena U4/U6 Prp4, proteína 3 contendo domínio emp24 transmembranar, proteína ubiquitina ligase E3

MARCH7, Midasina, Arf-GAP com bobina espiral, proteína 2 contendo domínio PH e repetição de ANK, proteína dedo zinco 330, proteína FAM208B, proteína 14 de choque térmico de 70 kDa, subunidade 6 do complexo de sinalossoma COP9, Axina-1, Subunidade beta tipo 8 de proteassoma, Proteína dedicadora de citocinese 11, Rho GTPase mitocondrial 2, Proteína de ligação a PDZ rica em cisteína, Exonuclease do complexo do exossomo RRP44, proteína de ligação alfa-3 de colágeno tipo IV, Vigilina, proteína 1 contendo de repetição WD, proteína 1 de interação com FMR1 citoplasmática, subunidade I do fator 3 de início de tradução eucariótica, substrato 15 receptor do fator de crescimento epidérmico, proteína ubiquitina ligase E3 Topors, cadeia beta de tubulina, subunidade de coesina SA-2, Proteína do trocador de Rac 1 dependente de fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato, ATPase IG de transporte de fosfolipídios, proteína 26A associada à classificação de proteína vacuolar, proteína 3 de ligação à syntaxina, proteína centrosômica CEP57L1, membro 2 da família B contendo domínio de homologia de pleckstrina, proteína de dedo de zinco 706, membro 2 da subfamília D de regulador de cromatina dependente de actina associada à matriz relacionada a SWI/SNF, subunidade E2 de ATPase de prótons do tipo V, proteína ribossomal S13 40S, receptor de manose-6-fosfato independente de cátion, Nucleoporina Nup37, Fator de alongamento de RNA polimerase II ELL, Ribonucleoproteína nuclear heterogênea F, Proteína de repetição de tetratricopeptídeo 13, Tapasina, subunidade D3 do complexo de condensina-2, Proteína 3 do compartimento intermediário do retículo-Golgi endoplasmático, treonina-tRNA ligase, citoplasmática, colina/etanolaminafosfotransferase 1, proteína ribossomal 28S S17, mitocondrial, proteína Niban, hidrolase do terminal ubiquitina carboxil 7, proteína ubiquitina ligase E3 RNF19A, fator 2 de ligação ao intensificador de interleucina, ATPase do retículo endoplasmático transicional, subunidade p100 do fator NF-capa-B nuclear, fosfolipase D2,

proteína de ligação intracelular do fator de crescimento de fibroblastos
 ácidos, alanina-tRNA ligase, citoplasmática, histona-lisina N-
 metiltransferase 2C, atractina, histona-lisina-N-metiltransferase, espe-
 cífica de H3 lisina-79, proteína semelhante à dinamina 1, proteína 1
 contendo domínio de dissulfeto oxidoredutase de nucleotídeo piridina,
 proteína 7 de ligação a cromodomaína-helicase-DNA, proteína 3 de
 ligação ao trato de polipirimidina, antígeno de histocompatibilidade de
 HLA classe I, cadeia alfa B-52, proteína tipo 7 associada ao ciclo de
 divisão celular, subunidade 10 do mediador de transcrição de RNA po-
 limerase II, fator 1-alfa induzível por hipóxia, proteína MTA3 associada
 à metástase, proteína 3 relacionada à proteína de ligação a oxisterol,
 subunidade TRM6 não catalítica de tRNA (adenina(58)-
 N(1))metiltransferase, homólogo de proteína 4 do complexo nucleolar,
 Geminina, proteína 1-like de ligação a cromodomaína-helicase-DNA,
 proteína 5 sobrerregulada durante o crescimento do músculo esquelé-
 tico, subunidade 3 do complexo integrador, proteína quinase 6 ativada
 por mitogênio, proteína do motivo de ligação a RNA, ligada a X like-1,
 proteína serina/treonina quinase PLK1, proteína semelhante à glico-
 proteína endo-alfa-1,2-manosidase, proteína de ligação a RNA induzível
 por bobina, proteína de reparo de incompatibilidade de DNA Msh6,
 serina hidroximetiltransferase, citosólica, fator regulador associado à
 entrada de cálcio operado em depósito, subunidade SPT16 do com-
 plexo de FACT, histona-lisina N-metiltransferase EZH1, subunidade 4
 do complexo de partículas de proteínas de tráfego, membro 3 da sub-
 família C homóloga a DnaJ, Meckelina, proteína serina/treonina qui-
 nase pim-2, proteína 7 de ligação a RNA, Glutathione S-transferase Mu
 2, homólogo 1 com adesivo de proteína, proteína GIT2 de ativação de
 ARF GTPase, proteína 2 transmembranar relacionada a tiorredoxina,
 proteína 18 contendo domínio CCCH de dedo de zinco, RNA helicase
 DDX47 dependente de ATP provável, subunidade 3 do fator 2 de início

de tradução eucariótica, subunidade beta-1 do complexo de AP-1, septina-6, DNA topoisomerase 2-alfa, Coilina, proteína 2 contendo domínio da família AAA de ATPase, colina-fosfato citidililtransferase A, proteína serina/treonina quinase pim-1, proteína quinase associada à morte 2, fator 2 de terminação de transcrição, C-1-tetrahidrofolato sintase, citoplasmática, proteína de gene relacionada ao complexo de histocompatibilidade principal classe I, Delta(24)-esterol redutase, Proteína SET, coativador constitutivo da proteína 1 semelhante a PPAR-gama, proteína GINS do complexo de replicação de DNA PSF1, subunidade mu-2 do complexo de AP-1, subunidade 1 de Dolichol-fosfato manosiltransferase, ribonucleoproteína nuclear heterogênea M, plastina-3, subunidade 2 do complexo THO, proteína ribossomal 60S L4, hexoquinase-2, proteína 1 de ligação a ribossomo, subunidade beta tipo 5 do proteassoma, subunidade 2 do complexo promotor da anáfase, proteína tirosina quinase 2-beta, NEDD8 ultimate buster 1, proteína 6 contendo repetição IAP baculoviral, proteína ubiquitina ligase E3 CBL-B, Basigina, fosfatidilinositol 4-quinase tipo 2-beta, proteína de ligação a histona RBBP7, proteína do grupo de alta mobilidade B3, antígeno linfocitário 75, proteína RRN3P1 semelhante a RRN3 putativa, proteína 1 do canal intracelular de cloreto, proteína 7 contendo o domínio transmembranar emp24, polipeptídeo leve de miosina 6, subunidade PI31 do inibidor de proteassoma, proteína KIF20B semelhante à cinesina, homólogo de proteína de processamento de rRNA FCF1, Quinase dependente de ciclina 6, Filamina A, subunidade de proteína A de replicação de 32 kDa, RNA helicase DHX8 dependente de ATP, proteína 1 rica em cisteína e glicina, subunidade 2 do complexo de proteínas da membrana ER 2, subunidade 1 do fator de estimulação de clivagem 1, Exportina-2, Proteína KIAA0100, Inibidor 3 de quinase dependente de ciclina, subunidade M do fator 3 de início de tradução eucariótica, receptor intracelular não opioide 1 Sigma, proteína de re-

paro de DNA RAD50, proteína do complexo de poros nucleares Nup153, homólogo de proteína SCO1, mitocondrial, proteína 3 de repetição F-box/LRR, fator de von Willebrand, DNA nucleotidilexotransferase, fator 1 relacionado à diferenciação endotelial, fator de emenda rico em serina/arginina 9, proteína ubiquitina ligase E3 provável makorin-2, antígeno KI-67, mediador da subunidade 17 de transcrição de RNA polimerase II, RNA polimerase não caônica poli(A) PAPD5, receptor de interleucina-9, subunidade 5 do complexo de partículas de proteínas de tráfego, proteína transportadora de magnésio 1, proteína 3 contendo bobina espiral ácida transformadora, quinase inibidora de cdc2 específica de tirosina e treonina associada à membrana, região C de cadeia Ig capa, proteína multifuncional ADE2, proteína semelhante a TPT1, subunidade zeta-1 do complexo de AP-5, proteína de transporte de proteínas Sec31A, membro 7 da subfamília C homóloga a DnaJ, proteína 82 contendo repetição de WD, homólogo A de proteína 2 de interação de disco, fator de licenciamento de replicação de DNA MCM5, homólogo grande de discos 1, enzima de conjugação de ubiquitina E2 J1, fator de transcrição nucleolar 1, citrato sintase, mitocondrial, GMP redutase 2, receptor único relacionado a Ig IL-1, Sulfidril oxidase 1, proteína 1 de ligação à ciclina-D1, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia beta de DRB1-15, homólogo ISY1 ao fator de emenda pré-mRNA, membro 1 da família semelhante a CUGBP Elav, subunidade gama-secretase PEN-2, proteína tirosina quinase BAZ1B, proteína de ligação ao vírus influenza NS1A, alvo da subunidade LST8 do complexo de rapamicina, subunidade 2B do fator de emenda 2B, subunidade alfa-1 de importina, Culina-4A, anidrase carbônica 9, adaptador contendo domínio BTB/POZ para proteína 3 de degradação de RhoA mediada por CUL-3, antígeno associado a melanoma 10, subunidade 6 reguladora não ATPase do proteassomo 26S, proteína ribossomal 40S S26, ligase 3 de CoA de ácido graxo de ca-

deia longa, subunidade de N6-adenosina-metiltransferase METTL14, enzima de conjugação de ubiquitina E2 H, isoenzima 2 de adenilosuccinato sintetase, isoforma epsilon de subunidade reguladora de 56 kDa de proteína serina/treonina fosfatase 2A, proteína IPP de ligação à actina, proteína quinase 4 ativada por mitógeno, tipo 23 não receptor de proteína tirosina fosfatase, homólogo 1 de portador mitocondrial, proteína microesférica 1, subunidade 3 do fator de emenda 3, isoforma delta de caseína quinase I, Proteína kish-A, Seipina, CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferase 2, proteína transmembranar 1 da fissura labial e palato, subunidade beta tipo 6 de proteassoma, proteína de ligação a RNA 42, alfa-enolase, miosina-Ic não convencional, homólogo da subunidade 5 do complexo THO, membro B1 da família do portador de soluto 35, cálcio ATPase 1 do retículo sarcoplasmático/endoplasmático, RNA helicase DDX50 dependente de ATP, fator de emenda, fator 11 associado a DDB1 e CUL4 rico em prolina e glutamina, proteína 1 contendo domínio EH, subunidade 7a do complexo de sinalossomo COP9, Culina-2, glutatona S-transferase A4, proteína 19 contendo repetição de WD, serina palmitoiltransferase 2, proteína tipo "speck" associada à apoptose contendo CARD, proteína de transcrito 3 induzível a danos no DNA, Erlina-2, subunidade B de DNA polimerase alfa, proteína associada a adenoma da tireoide, subunidade delta-1 do complexo de AP-3, sinaptotagmina-2 estendida, Transportina-1, proteína 3 contendo domínio NudC, hidrolase do terminal carboxil de ubiquitina 35, proteína 1 rica em prolina e serina, co-chaperona Hsp90 Cdc37, enzima de conjugação de ubiquitina E2 S, Talina-1, homólogo NDC80 da proteína cinetócoro, subunidade de complexo integrador 4, subunidade de complexo BRISC Abro1, potenciador de filamentação 1, proteína 4 contendo domínio SET e MYND, proteína contendo motivo PPR rico em leucina, mitocondrial, subunidade complexa 1 do tipo HAUS augmina, subuni-

dade zeta da proteína 1 do complexo T, FERM, proteína 2 contendo domínio de pleckstrina e RhoGEF, guaniltransferase alfa de manose-1-fosfato, manutenção estrutural de proteína 1 contendo domínio de dobradiça flexível de cromossomos, proteína âncora A-quinase 11, homólogo RtcB da ligase de emenda de tRNA, homólogo A da proteína PDS5 de coesão cromatídica irmã, proteína 101 relacionada à autofagia, membro 1 da subfamília F do cassete de ligação a ATP, proteína 1 contendo domínio KH e repetição de anquirina, fosfopantotenoilcisteína descarboxilase, Metilenotetrahidrofolato desidrogenase/ciclohidrolase bifuncional, mitocondrial, proteína 2 de interação com flightless de repetição rica em leucina, proteína 3 de ativação de GTPase do fator de ribosilação de ADP, Plexina-B2, proteína 2 contendo domínio LEM e repetição de anquirina, transdutor de sinal e ativador de transcrição 5B, subunidade RPA2 de RNA polimerase I direcionada a DNA, Son de homólogo de sevenless 1, proteína 1 semelhante à formina, proteína 5 associada a citoesqueleto, enzima de edição de DNA dC->dU APOBEC-3F, polipeptídeo 2 de fator de transcrição geral 3C, proteína 13-alfa de interação com DCC, nucleosídeo difosfato quinase 3, dipeptidil peptidase 8, miotubularina, homólogo de proteína de degradação por fusão de ubiquitina, substrato 15-like 1 do receptor do fator de crescimento epidérmico, Proteína serina/treonina quinase N1, Esfingomielina fosfodiesterase 4, Glc1Man9GlcNAc2 alfa-1,3-glucosiltransferase de dolichil pirofosfato provável, componente 5 do complexo gama-tubulina, bromodomínio adjacente à proteína 2A do domínio de dedo de zinco, subunidade reguladora de proteína serina/treonina fosfatase 4, proteína yippee tipo 5, proteína TASOR, proteína FAM177A1, proteína ribossomal 60S L34, proteína 1 contendo domínio TBCC, subunidade beta da proteína 1 do complexo T, plectina, 4,6 desidratase de GDP-manose, proteína arginina N-metiltransferase 3, miosina-ii não convencional, membro 9B da família

do domínio TBC1, poli[ADP-ribose]polimerase 10, homólogo da proteína 6 da organização de transporte e Golgi, proteína Sec24A de transporte de proteínas, GMP sintase [glutamina-hidrolisante], proteína Nup133 do complexo de poros nucleares, proteína 1 de ligação ao domínio SHC SH2, 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase tipo 2, subunidade delta do fator de início de tradução eIF-2B, proteína 2-like associada à ubiquitina, enzima APOBEC-3B de edição de DNA dC->dU, subunidade 4 do complexo ativador de proteassoma, subunidade reguladora de proteína quinase tipo I-alfa dependente de cAMP, 6-fosfofructo-2-quinase/frutose-2,6-bifosfatase 4, proteína 1 de ligação a cálcio e integrina, transportador de zinco ZIP6, fator 15 associado a DDB1 e CUL4, dioxigenase dependente de alfa-cetoglutarato FTO, subunidade catalítica de proteína serina/treonina fosfatase 6, ribonucleoproteína nuclear pequena U4/U6 Prp3, helicase putativa MOV-10, hidrolase do terminal carboxil de ubiquitina 10, proteína CAD, Importina-4, Filamina-B, helicase provável com domínio de dedo em zinco, proteína ativadora de Rho GTPase 12, Proteína rica em prolina 12, proteína contendo repetição de WD 70, Hexoquinase-1, Nischarina, homólogo de proteína SPT2, proteína de síndrome de Bardet-Biedl 1, fosfatase 1 de CTD contendo domínio semelhante à ubiquitina, proteína 5 de morte celular programada, cofator regulador de troca Na(+)/H(+) NHE-RF1, Hom s 1, membro 10B da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, proteína 1 de ligação a elementos moduladores de glicocorticoide, Hidroxiacil-coenzima A desidrogenase, mitocondrial, fator 2A potenciador específico de miócitos, proteína de dedo de zinco 106, proteína 35 de ativação de Rho GTPase, proteína de ligação a RNA provável 23, anamorsina, subunidade 1 do complexo promotor de anáfase, homólogo de proteína de transporte intraflagelar 172, proteína PRRC2B, fator 1 associado ao canal TRPM8, proteína 1 de ligação a danos no DNA, proteína 3 semelhante a ORM1, proteína

18 contendo repetição de WD, proteína 1 contendo domínio quitinase, proteína VPRBP, proteína ubiquitina ligase E3 TRIM22, proteína de repetição de tetratricopeptídeo 17, Nineína, membro da subfamília A de Golgin, proteína 1 contendo domínio transmembranar e C2 múltiplo, motivo 19 da porção X ligada a nucleosídeo difosfato, helicase senataxina provável, proteína 1 de interação com foliculina, proteína IQGAP1 de ativação de Ras GTPase, subunidade 1 reguladora não-ATPase de proteassoma 26S, proteína 8 somente F-box, proteína 3 de atividade inibidora de melanoma, proteína D contendo domínio IQ, Dihidroxiacetona fosfato aciltransferase, homólogo A de proteína DBF4, proteína 25 somente F-box, proteína da síndrome de Hermansky-Pudlak 5, subunidade beta-5 da proteína de ligação a nucleotídeo guanina, fosfolipase citosólica A2, proteína ribossomal ácida 60S P1, membro 7 da subfamília B do cassete de ligação a ATP, mitocondrial, proteína quinase quinase 7 ativada por mitógeno de especificidade dupla, homólogo da protease Lon 2, peroxissomal, homólogo do virilizador de proteínas, histona-lisina N-metiltransferase SETD1A, canal endossômico/lisomômico de potássio TMEM175, proteína serina/treonina quinase TAO2, homólogo da proteína 6 de controle de divisão celular, proteína 4B contendo domínio interativo rico em AT, ativador de transcrição BRG1, proteína 3 SOCS box e de repetição de anquirina, subunidade POP1 de proteína MRP/ribonucleases P, proteína X associada à translina, proteína relacionada à fosfotriesterase, subunidade beta de metionina adenosiltransferase 2, homólogo da proteína 8 de fidelidade de transmissão cromossômica, catenina alfa-1, subunidade 1 do fator de emenda 3A, Aurora quinase B, proteína semelhante a Vam6/Vps39, Proteína 13 semelhante a Kelch, subunidade beta do receptor de interleucina-6, proteína 17 contendo domínio de repetição de anquirina, homólogo da proteína IWS1, proteína ubiquitina ligase E3 específica da fase G2/M, proteína polipose coli ade-

nomatosa, flotilina-2, calpastatina, quinase dependente de ciclina 9, proteína ubiquitina ligase E3 listerina, Guanosina-3',5'-bis(difosfato) 3'-pirofosfohidrolase MESH1, proteína PRR14L, proteína quinase 5 ativada por quinase MAP, proteína 1 associada a Nck, glicoproteína de poros nucleares p62, proteína de reparo de excisão de DNA tipo ERCC-6, proteína 4 contendo domínio BTB e repetição de Kelc, N-acetilneuraminato liase, proteína 4C contendo domínio DENN, acil-CoA redutase graxo 2, proteína ribossomal 28S S33, mitocondrial, proteína 4B de ligação a RNA, proteína de dedo de zinco 143, modulador de elemento responsivo a cAMP, proteína 43 contendo repetição de WD, proteína 2 semelhante à fosfatase pequena CTD, proteína C de ligação a GTP relacionado a Ras, proteína de recombinação e reparo de DNA RAD54B, fator 1 específico de HIV Tat, fator A de alongamento negativo, proteína quinase associada a Rho 1, E3 ISG15-proteína ligase HERC5, proteína 1 de gene de diferenciação de câncer renal, proteína ubiquitina ligase E3 UBR4, subunidade alfa-1 de prolil 4-hidroxilase, Archaemetzincin-2, proteína de ligação ao domínio EH 1, receptor de motilidade mediado por hialuronan, subunidade 5 do complexo de Golgi oligomérico conservado, proteína 1 contendo domínio ribossômico L1, regulador de sinalização da proteína G 10, proteína Jade-2, subunidade RPB3 de RNA polimerase II direcionada a DNA, subunidade beta de flavoproteína de transferência de elétrons, proteína Mis18-alfa, fosfatidilinositol 4-quinase beta, Citocromo P450 20A1, homólogo de proteína 5 de grânulos ectópicos P, proteína zeta de ligação ao potenciador/CCAAT, proteína 1-like 1 associada à família MORF4, subunidade beta tipo 2 de proteassoma, subunidade reguladora de proteína quinase tipo I-beta dependente de cAMP, Estimulador de dissociação de Rap1 GTPase-GDP 1, proteína ubiquitina ligase E3 provável HERC4, Proteína SON, subunidade 2 do complexo ativador de proteassoma, subunidade 1 do complexo de transcrição de CCR4-

NOT 1, subunidade beta do fator de fragmentação de DNA, proteína de ligação a CREB, proteína 1 contendo domínio SCAN, inibidor 1C de quinase dependente de ciclina, exorribonuclease ERI1 3, ciclina-I, proteína de junção apertada ZO-2, subunidade RPB11-b1 de RNA polimerase II direcionada a DNA, subunidade 4 do complexo de Golgi oligomérico conservado, proteína de dedo de zinco com interação com Cip1, Neuferricina, quinase 1 dependente de ciclina, proteína 1 contendo domínio RCC1 e BTB, subunidade H do fator 3 de início de tradução eucariótica, proteína 1 contendo domínio SWIM de dedo de zinco, subunidade RPB4 de RNA polimerase II direcionada a DNA, fator 2 de troca de nucleotídeo guanina Rho, proteína ubiquitina ligase E3 TRIM37, proteína 1A contendo domínio DEP, ribonucleoproteína nuclear pequena Sm D1, proteína âncora semelhante a bege e responsiva a lipopolissacarídeo, subunidade alfa de flavoproteína de transferência de elétrons, mitocondrial, membro 3 da família transportadora de soluto 43, Integrina alfa-4, uridina-citidinaquinase 1, contendo domínio KH, ligação a RNA, proteína 1 associada à transdução de sinal, fator 18 de troca de nucleotídeo guanina Rho, ativador de RNA de receptor de esteroide 1, subunidade 7C do citocromo c oxidase, mitocondrial, flotilina-1, proteína de suscetibilidade ao câncer de mama tipo 1, subunidade beta de proteína de ativação de Ral GTPase, proteína F-box apenas 22, glicerol-3-fosfato desidrogenase, mitocondrial, cadeia beta de propionil-CoA carboxilase, mitocondrial, utrofina, proteína de sequência 10 expressa no testículo, proteína 1 semelhante a SEC14, etilmalonil-CoA descarboxilase, proteína 2 contendo repetição HEAT, proteína ribossomal 60S L6, proteína de dinâmica mitocondrial MID51, proteína de dedo de zinco 131, homólogo de proteína 53 associada à classificação de proteína vacuolar, transportador de aminoácido neutro acoplado a sódio putativo 10, proteína 2 contendo domínio de repetição de anquirina e motivo KN, proteína 1 contendo domínio

de descarboxilase dependente de piridoxal, Pinina, subunidade H de ATPase de prótons do tipo V, enzima de conjugação de ubiquitina E2 B, inibidor de proteína de interação de capa-B quinase do fator nuclear, homólogo rad21 de proteína de reparo de quebra de filamento duplo, proteína 3 da família PRA1, proteína 1B contendo domínio DEP, membro 10 da subfamília B do cassete de ligação a ATP 10, mitocondrial, proteína 1 de transformação de SHC, subunidade catalítica PP1-gama de proteína serina/treonina fosfatase, subunidade 1 do fator 2 de início da tradução eucariótica, subunidade 7 do complexo de promoção de anáfase, fator 172 associado à proteína de ligação TATA, 2'-5'-oligoadenilato sintase 3, proteína ARMC9 contendo o domínio LisH, proteína 6 de SOCS box e repetição de anquirina, subunidade A catalítica de DNA polimerase epsilon, Sestrina-1, subunidade A catalítica de ATPase de prótons tipo V, proteína de gene 6A contendo repetição de trinucleotídeo, proteína 2 de interação com TNFAIP3, subunidade gamma reguladora da fosfatidilinositol 3-quinase, homólogo da proteína 1 de interação com TELO2, proteína 1 contendo o domínio da bobina espiral e de repetição rica em leucina, proteína 9 contendo domínio emp24 transmembranar, proteína 5 de repetição de F-box/LRR, proteína de interação com morte celular programada 6, fator de produção de ribossomo 1, exostosina-2, proteína da síndrome de Bloom, ribonucleoproteína C nuclear pequena U1, fator de transcrição RFX3, Hidrolase de terminal carboxil de ubiquitina 34, fator de liberação de transcrição e polimerase I, mediador da subunidade 12 de transcrição da RNA polimerase II, ribonucleoproteína nuclear heterogênea tipo C 1, proteína serina/treonina quinase ATR, neurocondrina, homólogo de proteínas da displasia adrenocortical, proteína 1 de ativação da Ran GTPase, Arfaptina-2, Pericentrina, proteína da síndrome de Hermansky-Pudlak 4, Colina/etanolamina quinase, proteína 3 contendo repetição de WD, proteína de membrana peroxissômica 4, subunidade

de dinactina 1, subunidade do complexo de AP-3 mu-1, Alsina, proteína de ligação de RNA 28, proteína 3 do tipo MYM de dedo de zinco, proteína 1 associada a RNA polimerase II, polipeptídeo 5 do fator 3C de transcrição geral, proteína 4 contendo o domínio EH, Huntingtina, subunidade ASH2 do complexo de histona metiltransferase Set1/Ash2, proteína de ligação a octâmero contendo domínio não POU, proteína ubíqua antiga 1, proteína 93 contendo o domínio de bobina espiral, RNA helicase DDX27 dependente de ATP provável, fator respiratório nuclear 1, proteína do grupo D2 da anemia de Fanconi, Proteína ubiquitina ligase E3 UHRF1, fator de transcrição ATF-1 dependente de AMP cíclica, proteína 5B contendo repetição de HEAT, proteína 1B contendo domínio da família semelhante a NmrA, proteína 21B de repetição de tetratricopeptídeo, receptor tipo 1 de Inositol 1,4,5-trifosfato, perilipina-2, subunidade C1 de ATPase de prótons do tipo V, proteína NOXP20, canal potencial 1 do receptor transiente curto, homólogo da subunidade TOM22 do receptor de importação mitocondrial, subunidade mu-2 do complexo de AP-3, Malato desidrogenase, mitocondrial, quinona oxidoredutase, proteína de dupla especificidade fosfatase 14, proteína 1 reguladora de apoptose e ciclo de divisão celular, homólogo 1 de proteína PAT1, cadeia alfa-4 de tropomiosina, proteína ribossomal 40S S15a, subunidade pré-foldina 4, proteína 2 do tipo neurobeachina, proteína ligase ubiquitina E3 RNF130, proteína 1 associada à espectrina regulada por calmodulina, proteína 3 contendo repetição de HEAT, sulfotransferase de carboidrato 14, proteína 1 contendo domínio de isocorismatase, proteína 1-like ativadora da Rab GTPase, proteína centrossômica de 76 kDa, Exportina-1, proteína 8 contendo domínio do fator A de von Willebrand, proteína relacionada a Ras Rab-5A, homólogo do fator de coesão de cromátide MAU2, proteína tipo Kelch 24, proteína FAM171B, proteína tipo yippee 1, Inibidor da subunidade alfa de capa-B quinase de fator nuclear, RNA helicase DDX56 depen-

dente de ATP provável, proteína não caracterizada C18orf8, homólogo de proteína LLP, subunidade sigma do complexo de AP-2, membro 1 da família de proteína contendo repetição semelhante a Maestro Heat, proteína nucleolar 9, proteína do grupo de alta mobilidade 20A, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DR beta 3, Importina-9, homólogo separado de proteína, ribonuclease UK114, proteína 1 contendo domínio BED de dedo de zinco, proteína de tirosina quinase JAK1, proteína 15 de ligação a RNA putativa, proteína de interação com AKT, helicase dependente de ATP da síndrome de Werner, vizinhança de Son a jusante da proteína, proteína artemis, adenosilhomocisteinase 2, fator 1 de interação com receptores nucleares dependentes de ligante, proteína 8 semelhante a Kelch, adenosilhomocisteinase, subunidade RPABC3 de RNA polimerases I, II e III direcionadas a DNA, fator de transcrição 25, proteína de migração nuclear nudC, subunidade 1 do complexo de signalossomo COP9, nucleoproteína TPR, alfa-glucosidase C neutra, proteína C16orf13 UPF0585, proteína contendo BTB/POZ KCTD3, proteína 2 contendo dedo de zinco do tipo DBF4, proteína NADH desidrogenase [ubiquinona] ferro-enzofre 8, mitocondrial, homólogo da proteína unc-50, proteína 1 da membrana do vacúolo, subunidade 2 da enzima de ativação de SUMO, proteína serina/treonina quinase BUB1 beta de ponto de verificação mitótico, subunidade TPRKB do complexo de EKC/KEOPS, proteína reguladora de WT1 de apoptose PRKC, metiltransferase TARBP1 provável, proteína ubiquitina ligase E3 HUWE1; subunidade 8 reguladora não ATPase de proteassoma 26S, leucina-tRNA ligase, proteína 2 de interação com estriatina, citoplasmática, proteína de dedo de zinco Pegasus, proteína de ancoragem de A-quinase 10, fosfatase de domínio C terminal da subunidade A de RNA polimerase II, mitocondrial, células XP-G de complementação de proteína de reparo de DNA, proteína fosfatase 1G, quinase-like 2 associada ao receptor de inter-

leucina-1, proteína quinase de dupla especificidade CLK2, proteína 2 de ligação a elementos reguladores de esterol, subunidade 4 do complexo de proteína 2/3 relacionada a actina, subunidade 5 do fator de replicação C, histona desacetilase 3, proteína ribossomal 40S S10, homólogo B1 de proteína unc-93, transportador de taurina dependente de sódio e cloreto, Culina-7, proteína associada a cinetocore 1, histona desacetilase 1, proteína de ligação a syntaxina 5, proteína semelhante à esperiolina, fator 1 relacionado à diferenciação de eritroide, enzima de conjugação de ubiquitina E2 J2, proteína ligase de ubiquitina E3 Hakai, anexina A5, subunidade alfa catalítica da proteína quinase dependente de cAMP, citocromo c, proteína 2 contendo domínio COMM, Akirina-1, Proteína 1 semelhante a ORM1, canal de sódio e ligante de clatrina 1, proteína de repetição de tetratricopeptídeo 14, manutenção estrutural da proteína de cromossomos 4, correpressor de BCL-6, subunidade reguladora da enzima E1 de ativação de NEDD8, proteína 2 contendo domínio GRIP e semelhante a RANBP, mediador de subunidade 19 de transcrição de RNA polimerase II, Afadina, cadeia tubulina beta-2A, N-alfa-acetiltransferase 50, subunidade 1 do complexo de reconhecimento de origem, proteína 2 de ligação à syntaxina, interador Abl 1, proteína 4A contendo domínio FERM, homólogo da proteína NIP7 de biogênese da subunidade ribossomal 60S, subunidade 3 de Dolicol-fosfato manosiltransferase, homólogo ativado por proteínas, subunidade beta de proteína de capeamento de actina F, proteína W de centrômero, histona H1.1, proteína 1 semelhante a *crooked neck* (crn), Exportina-T, glucuroniltransferase de sulfato de condroitina, proteína regulada por glicose de 78 kDa, proteína 6 de complementação cruzada de reparo de raio X, proteína 1 de repetição de WD e tetratricopeptídeo, fator MCM3 de licenciamento de replicação de DNA, proteína 1 semelhante a retinoblastoma, proteína associada ao receptor de alfa-2-macroglobulina, proteína 1 de ligação à imunoglobulina, fator

2 de leucemia mieloide, N-metiltransferase de histona-lisina NSD3, se-
cernina-1, enzima de edição de DNA dC-> dU APOBEC-3D, sintaxina-
18, proteína 91 contendo repetição de WD, Chaperona A específica da
tubulina, proteína 1 inibidora de ligação a MAP3K12, cadeia espectrina
alfa, não eritrocítica 1, regulador transcricional ATRX, correpessor do
receptor nuclear 1, proteína quinase C tipo delta, RNA-helicase DDX42
dependente de ATP, proteína ubiquitina ligase E3 TTC3, proteína 1
parceira do complexo RAB6A-GEF, proteína 31 associada a receptor
de células B, ribonuclease específica de Poli(A) PARN, subunidade
epsílon do fator de início da tradução eIF-2B, proteína 8A de ligação a
RNA, fator 6 de processamento pré-mRNA, subunidade 7 do fator de
especificidade de poliadenilação e clivagem, proteína ribossomal 39S
L20, mitocondrial, antígeno F1 associado a melanoma, desmetilase 2B
específica de lisina, fator de tradução GUF1, mitocondrial, subunidade
E1 de ATPase de prótons tipo V, proteína ribossomal 60S L9, subuni-
dade 5 do complexo de proteína 2/3 relacionada à actina, subunidade
de Prefoldina 6, hidroximetiltransferase de serina, mitocondrial, proteí-
na 6 induzível por interferon alfa, proteína 2 de mobilidade celular e
envolvimento, subunidade beta do fator de início de transcrição IIE,
proteína 21 somente F-box, proteína relacionada à subunidade 7A do
citocromo c oxidase, mitocondrial, ativador mitocondrial de ubiquitina
ligase de NFkB 1, NAD(P)H desidrogenase [quinona] 1, desmetilase
5D específica de lisina, proteína 12 contendo o domínio principal da
superfamília de facilitador, subunidade beta de caseína quinase II, pro-
teína 1 contendo domínio da família Sec1, proteína 3 de aumento da
expressão do receptor, proteína de cinetócoro Nuf2, proteína ubiquiti-
na ligase E3 makorina-1, RNA helicase DHX37 dependente de ATP
provável, componente RRP41 do complexo de exossomo, proteína
celular migratória angio-associada, trans-3-hidróxi-L-prolina desidra-
tase, Helicase com domínio 2 de dedo em zinco, proteína do grupo I

de anemia de Fanconi, homólogo de Pescadillo, proteína 1 nucleolar e associada a fuso, proteína associada a etinoblastoma, proteína de reparo de DNA XRCC2, Derlina-1, DNA (citosina-5)-metiltransferase 3A, proteína semelhante a rofilina-2 putativa RHPN2P1, proteína quinase de interação com TRAF2 e NCK, nucleosídeo difosfato quinase 6, Metilsterol monooxigenase 1, proteína HIRA, ATPase IF de transporte de fosfolípido provável, subunidade 12 do complexo integrador, subunidade SEC11C catalítica do complexo de peptidase sinal, Sororina, Histona H2B tipo 1-K, subunidade 8 do complexo integrador, proteína de interação com Toll, proteína de ligação à proteína amiloide 2, proteína de ligação a tanquirase-1 de 182 kDa, proteína 2 de interação com FMR1 citoplasmática, proteína de choque térmico de 105 kDa, proteína de ligação a cromodomínio-helicase-DNA 2, subunidade reguladora de protease 26S 10B, proteína 11 contendo domínio MYND de dedo de zinco, subunidade 5 do fator de transcrição geral IIH, hidrolase carboxi-terminal de ubiquitina 19, homólogo da molécula efetora de RNA serrilhado, proteína 2 de ligação à proteína de ativação de Ras GTPase, proteína 4 de choque térmico de 70 kDa, subunidade beta de Coatomer, subunidade 13 do subcomplexo alfa de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, fator 10 associado a DDB1- e CUL4, fator de alongamento negativo E, proteína 66 contendo domínio de bobina espiral, Proteína ubiquitina ligase E3 MGRN1, proteína 36 contendo repetição WD, miosina-le não convencional, proteína fosfatase 1 de repetição rica em leucina do domínio PH, Paxilina, proteína semelhante a cinesina KIF21A, 2',3'-nucleotídeo cíclico 3'-fosfodiesterase, proteína FAM192A, subunidade beta tipo-4 de proteassoma, nexina de classificação 14, fator 6 semelhante a krueppel, Tropomodulina-3, proteína de ligação a receptor nuclear, proteína 2-like de regulador de nitrogênio permease, proteína 5 contendo domínio OTU, proteína de ligação à histona RBBP4, nexina de classificação-24, proteína 2 de li-

gação a poli(rC), homólogo de proteína de fusão vacuolar CCZ1, RNA helicase dependente de ATP DDX19B, fator de alongamento 1-gama, adenilato ciclase tipo 3, subunidade do complexo MICOS MIC19, cadeia leve de ferritina, glutarredoxina-3, fator 3 de transcrição de leucemia de células pré-B, subunidade alfa-1 do complexo AP-2, proteína ribossomal S24 40S, potenciador da proteína 3 de decapeamento de mRNA, sequência amplificada de neuroblastoma, subunidade reguladora 7 da proteína fosfatase 1, componente exossoma 10, quinase dependente de ciclina 14, proteína de translocação SEC62, coativador constitutivo do receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo, proteína SCAF11, proteína ativadora de Rho GTPase 21, Arfaptina-1, subunidade mu do complexo AP-2, hidrolase do terminal carboxil de ubiquitina 36, glutathione S-transferase capa 1, proteína 7 contendo domínio BTB e repetição de Kelch, proteína do retículo endoplasmático da homeostase de cálcio, proteína 3 associada a RNA polimerase II, homeobox 1 de ligação a E-box de dedo do zinco, cadeia leve 1 de dineína, citoplasmática, proteína ribossomal 39S L2, mitocondrial, proteína 1 semelhante a Fidgetina, proteína contendo repetição WD 46, componente do complexo de exossoma RRP40, fator 1 de montagem do complexo de ubiquinol-citocromo-c redutase, inibidor antienzima 1, Transcetolase, Carboidrato sulfotransferase 10, proteína semelhante a LanC 1, Histona H2A.V, proteína ubiquitina ligase E3 TRIP12, miosina não convencional VI, proteína quinase ligada à Integrina, proteína serina/treonina quinase WNK1, proteína M do centrômero, proteína 2 da família A de repetição de anquirina, subunidade 1 do complexo de alongamento pequeno, desoxinucleosídeo trifosfato trifosfohidrolase SAMHD1, Lanosterol 14-alfa desmetilase, subunidade 4 do subcomplexo de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, subunidade de helicase XPD do complexo de fator de transcrição basal TFIIH, Timidina quinase, citosólica, Peroxirredoxina-6, proteína 1 contendo motivo LYR,

subunidade SMARCC2 do complexo SWI/SNF, histona desmetilase 1B específica de lisina, proteína Mcl-1 de diferenciação celular de leucemia mieloide induzida, subunidade proteolipídica de ATPase de prótons do tipo V de 16 kDa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DP alfa 1, subunidade g de ATP sintase, mitocondrial, fator regulador de interferon 9, subunidade 2 do fator de especificidade de clivagem e poliadenilação, protease específica de Sentrina 6, proteína 4 contendo domínio de CCCH de dedo de zinco, esqualeno monooxigenase, RNA citidina acetiltransferase, inibidor de ribonuclease, UDP glicose:glicoproteína glucosiltransferase 2, regulador de apoptose bifuncional, regulador dependente de actina associado à matriz relacionada a SWI/SNF do membro 1 da subfamília E de cromatina, proteína dedo de zinco 302, fosfatidilinositol 4-fosfato 5-quinase tipo 1 alfa, proteína 10 contendo domínio transmembranar emp24, proteína de montagem de clatrina de ligação a fosfatidilinositol, membro 14 da subfamília B de homólogo DnaJ, Ezrina, Moesina, polipeptídeo 2 do fator de alongamento de transcrição, proteína associada a cinetócoro pequeno, proteína 1 contendo domínio GRIP e semelhante a RANBP2, proteína de fissão mitocondrial 1, RNA helicase de spliceossoma DDX39B, subunidade 2 do complexo de cointegrador de sinal de ativação 1, receptor 1 do fator de crescimento fibroblástico, proteína ribossomal 60S L7-like 1, proteína tirosina quinase JAK2, subunidade 2 do fator de replicação C, fator 29 associado a SAGA, proteína ligante de células B, regulador dependente de actina associado à matriz relacionada a SWI/SNF de membro 5 da subfamília de cromatina A, proteína proto-oncogene Myc, proteína tumoral controlada por tradução, proteína 2 contendo repetição IAP baculoviral, proteína serina/treonina quinase Chk1, proteína ribossomal 40S S9, Galactosilgalactosilxilosilproteína 3-beta-glucuronosiltransferase 3, membro 1 do complexo BRISC e BRCA1-A, regulador dependente de actina associado à ma-

triz relacionada a SWI/SNF do membro 3 da subfamília D de cromatina, Tirosina-tRNA ligase, citoplasmática, alvo de subunidade MAPKAP1 do complexo 2 e rapamicina, ativador do homólogo 1 proteína ATPase de choque térmico de 90 kDa, proteína 40S básica de hélice-loop-hélice classe E, proteína ribossomal 60S L27a, proteína 20 associada a cílios e flagelos, polirribonucleotídeo 5'-hidroxil-quinase Clp1, proteína 3 do complexo alongador, modulador nodal 2, proteína adaptadora 1 do receptor de lipoproteína de baixa densidade, proteína FAM136A, selenoproteína T, subunidade catalítica beta da proteína quinase dependente de cAMP, fator 2 rico em EDRK pequeno, proteína âncora de A-quinase 13, Receptor de renina, fosfoproteína 1 de manutenção do alinhamento cromossômico, mediador da subunidade 27 de transcrição de RNA polimerase II, proteína 40 contendo domínio BTB e dedo de zinco, proteína FAM3C, homólogo da pseudouridilato sintase 7, quinase dependente de ciclina 11A, quinase dependente de ciclina 11B, proteína 16 contendo domínio FYVE de dedo de zinco, fator de transcrição ATF-6 beta dependente de AMP cíclico, integrador de ponte 3, subunidade 11 reguladora não ATPase do proteassoma 26S, proteína de ligação a RNA 43, proteína serina/treonina quinase Chk2, proteína ribossomal 60S L13a, ciclina-B2 específica para G2/mitose, triptofano-tRNA ligase, mitocondrial, antígeno de linfócito B CD19, astrotactina-2, inibidor beta de dissociação de Rab GDP, miosina-IId não convencional, proteína do tipo NIP-B, proteína ubiquitina ligase E3 RAD18, proteína 2 contendo domínio de esperma móvel, membro 1 da família RP/EB de proteína associada a microtúbulos, fator de licenciamento de replicação de DNA MCM2, metionina sintase redutase, proteína 58 contendo repetição rica em leucina, chaperona 2 de montagem de proteassoma, Neuroguidina, proteína ribossomal S7 40S, proteína 3B contendo domínio PRELI, Ciclina-T1, subunidade de dolichil-difosfoligossacarídeo-proteína glicosiltransferase de 48 kDa,

proteína BAG6 rica em prolina grande, miosina-7B, membro 5 da subfamília B de homólogo DnaJ, proteína regulada por interleucina-3 de fator nuclear, proteína Rab-7a relacionada a Ras, homólogo de proteína relacionado a Fizzy, membro 2 da família semelhante a CUGBP Elav, proteína serina/treonina quinase PAK 2, proteína 1 do tipo interação serina/treonina/tirosina, transportador de monocarboxilato 7, proteína 9 relacionada à proteína de ligação a oxisterol, membro 1 da subfamília A de homólogo DnaJ, copina-8, proteína box K2 de forquilha, fosfatase SSU72 do domínio de terminal C da subunidade A de RNA polimerase II, alfa-galactosidase A, proteína de ligação a Mis18 1, Desmina, DNA-(sítio apurínico ou apirimidínico) liase, tRNA (citossina(34)-C(5))-metiltransferase, subunidade H2 do complexo de condensina-2, proteína C10, modulador de ativação de JNK com interação com TRAF3, subunidade 3 do fator 3 de início da tradução eucariótica, parceiro de fusão TCF3, pirofosfatase inorgânica, proteína 1 contendo domínio LBH, subunidade 11 do subcomplexo beta de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, mitocondrial, Ubiquilina-2, Gama-taxilina, Di-N-acetilquitobiase, nexina de classificação-17, proteína A de ligação a GTP relacionada a Ras, cadeia alfa-3 de tropomiosina, proteína de repetição de tetratricopeptídeo 39C, Aurora quinase A, histona H2B tipo 2-E, sorbitol desidrogenase, proteína serina/treonina quinase Nek6, proteína MPP10 de ribonucleoproteína nucleolar pequena U3, proteína ribossomal 60S L31, Importina-8, subunidade 4 do fator de replicação C, proteína ASXL1 do grupo Polycomb putativa, proteína PML, subunidade RPABC2 de RNA polimerases I, II e III direcionadas a DNA, ativador translacional GCN1, proteína dedo de zinco 195, proteína 1 relacionada à síndrome do retardo mental frágil X, quinase 1A regulada por fosforilação de tirosina com dupla especificidade, subunidade 1 do complexo integrador, proteína 4 contendo domínio de RNA pseudouridilato sintase, proteína 3 semelhante à fosducina, fosfoproteína

de Golgi 3, subunidade gama-5 de proteína de ligação à nucleotídeo de guanina G(I)/G(S)/G(O), proteína associada à cartilagem, proteína 2 contendo domínio associado à ubiquitina, ribonucleoproteína nuclear heterogênea Q, semaforina-7A, proteína 3 contendo domínio de repetição de pentatricopeptídeo, mitocondrial, homólogo 2 de Egl nove, proteína 1 contendo domínio da doença de Parkinson 7, proteína do complexo de poros nucleares Nup98-Nup96, glicogênio sintase quinase-3 beta, proteína KCTD20 contendo domínio BTB/POZ, cadeia tubulin gama-1, proteína 2 contendo motivo LYR, inibidor beta de NF-capa-B, proteína do tipo Kinesina KIFSB, histona desacetilase 5, proteína X-1 associada a HCLS1, proteína ribossomal 40S S4, isoforma X, proteína ubiquitina ligase E3 MARCH6, proteína semelhante a Kelch 20, uridilil-transferase terminal 4, fator 1 associado a receptor de TNF, membro 12 da subfamília B do homólogo DnaJ, proteína ubiquitina ligase E3 UBR5, proteína 1 associada a DNA metiltransferase 1, proteína 1 contendo domínio MIZ de dedo de zinco, Inibidor de apoptose 5, proteína ribossomal 39S L55, mitocondrial, proteína transportadora de fosfato, mitocondrial, proteína 1 de ligação a formina, proteína 33 somente F-box, proteína-lisina N-metiltransferase EEF2KMT, proteína 2 ligada ao receptor do fator de crescimento, proteína ribossomal 60S L23, proteína do gene 1 de transformação de células neuroepiteliais, isoleucina-tRNA ligase, citoplasmática, proteína não caracterizada KIAA1551, proteína ribossomal 60S L30, proteína BRICK1, proteína PRRC2C, proteína 2-like associada a citoesqueleto, quinase 12 dependente de ciclina, proteína E1 contendo domínio de choque frio, fator 4H de início de tradução eucariótica, proteína 5-like do ciclo de divisão celular, subunidade 1 do complexo 1 de organelas relacionadas à biogênese de lisossomos, proteína 1 semelhante a beta-catenina, proteína ribossomal 60S L37a, enzima peroxissomal multifuncional tipo 2, proteína ribossomal de ubiquitina 40S S27a, proteína 1 de interação com

RAD50, proteína de ligação à dinamina, difosfosinosol polifosfato fosfohidrolase 1, difosfosinositol polifosfato fosfohidrolase 2, subunidade beta' de Coatmer, placofilina-4, tRNA pseudouridina sintase tipo 1, proteína ERGIC-53, proteína 3 somente F-box, fator 1 de montagem do complexo F1 mitocondrial de ATP sintase, tRNA (guanina(26)-N(2))-dimetiltransferase, poli[ADP-ribose]polimerase 3, proteína semelhante a Drebrina, proteína 4 contendo domínio YEATS, nexina-3 de classificação, proteína de transporte de cobre ATOX1, homólogo A de proteína 14 associada a RNA nucleolar pequeno, proteína semelhante a acetolactato sintase, Inosina-5'-monofosfato desidrogenase 2, proteína transmembranar 107, homólogo da subunidade TOM5 receptora de importação mitocondrial, proteína da biogênese do ribossomo WDR12, proteína contendo repetição WD 74, proteína centrossômica de 104 kDa, proteína ubiquitina ligase E3 provável TRIM8, proteína C21orf59 UPF0769, homólogo "Itchy" de proteína ubiquitina ligase E3, Ubiquilina-1, cadeia pesada de Ferritina, proteína 2 de ligação a DNA de filamento simples, aminoácido PERQ rico com proteína 2 cotendo domínio GYF, adaptador transcricional 1, proteína dedo de zinco 296, proteína scaffold A estimulada por UV, proteína 63 de repetição WD3, proteína 6 de morte celular programada, proteína 62 contendo repetição WD, beta-parvina, membro 2 da subfamília A de homóloga DnaJ, homólogo 1 de proteína sel-1, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia beta DRB1-11, receptor alfa de ácido retinoico, homólogo de proteína 51 associada à classificação de proteína vacuolar, quinase 1 do tipo deformada, proteína de repetição de dipeptídeo de ácido arginina-glutâmico, ATPase 13A1 de transporte de manganês, proteína 10 relacionada à miotubularina, adenosina deaminase específica de RNA de filamento duplo, adenilato ciclase tipo 6, subunidade 6C do citocromo c oxidase, N-alfa-acetiltransferase 30, subunidade 2 do complexo de sinalossomo COP9, proteína 2 associada ao

ciclo de divisão celular, proteína dedo de zinco 697, proteção de proteína dos telômeros 1, uridina difosfato glicose pirofosfatase, hidrolase do terminal carboxil de ubiquitina 48, proteína de ligação a RNA EWS, proteína do gene 5 de resposta precoce imediata 5, proteína 2 contendo domínio de PCI, proteína 1 contendo domínio de MAP7, proteína ribossomal 60S L18, proteína C2orf44 contendo bobina espiral e repetição WD, Kanadaptina, homólogo Staufen 2 de proteína de ligação a RNA de filamento duplo, proteína 11 somente F-box, proteína ubiquitina ligase E3 CHFR, proteína 2 semelhante à ribonucleoproteína nuclear heterogênea U, Catapsina Z, ativador de MOB quinase 1A, Desmetilase específica de lisina 5C, ATPase de transporte de cátion provável 13A4, protease específica de sentrina 5, proteína semelhante a SRR1, substrato quinase do receptor de fator de crescimento epidérmico 8, cadeia intermediária leve 1 de dineína citoplasmática 1, proteína dedo de zinco 619, acil-CoA redutase graxa 1, proteína 1 semelhante a NHP2, proteína 27 de ligação a RNA, proteína 26 de ligação a RNA, geranilgeranil pirofosfato sintase, proteína de interação com miosina fosfatase Rho, proteína de ligação à proteína quinase delta C, proteína 1 de ligação a nucleotídeo tríade de histidina, regulador 1 de desenvolvimento relacionado a interferon 1, GPI manosiltransferase 3, proteína semelhante à ubiquitina 7, Exportina-6, homólogo letal específico maculino 3, Flap endonuclease 1, Fator de alongamento 1-alfa 1, subunidade 3 do complexo de sinalossomo COP9, membro 2A da família do domínio HIG1, mitocondrial, proteína quinase 1 dependente de 3-fosfoinositida, transportador de aminoácido neutro acoplado a sódio 2, homólogo da proteína de transporte intraflagelar 81, subunidade 3 do fator de especificidade de clivagem e poliadenilação, proteína centrossômica de 57 kDa, proteína de 20 kDa do gene estimulado por interferon, subunidade RPB2 de RNA polimerase II direcionada a DNA, proteína kintoun, proteína 20 contendo repetição rica em leucina, rRNA

(guanina-N(7))-metiltransferase 18S provável, ribonucleoproteína nuclear heterogênea A3, proteína transmembranar 263, glutational S-transferase P, Adenilossuccinato liase, subunidade 1 do complexo de proteínas da membrana ER, proteína 8 contendo o domínio JmjC, proteína 5 de dedo de zinco do tipo AN1, Culina-3, subunidade do complexo MICOS MIC27, Selenoproteína H, proteína de centrômero H, subunidade alfa de beta-hexosaminidase, proteína 2 de fosfodiesterase de zinco ELAC, subunidade BRE do complexo BRCA1-A, proteína quinase SRSF 1, proteína de ligação a mRNA 2 do fator de crescimento semelhante à insulina, proteína 85B contendo domínio em bobina espiral, proteína centrossômica de 55 kDa, proteína 4 contendo domínio COMM, proteína teta 14-3-3, proteína 3 ligada a X contendo repetição Armadillo, proteína não caracterizada C6orf226, subunidade RPA1 de RNA polimerase I direcionada a DNA, proteína 1 de ligação à sintaxina, ribonucleoproteína nuclear pequena Sm D2, subunidade delta da proteína 1 do complexo T, Nucleofosmina, proteína 2 da matriz repetitiva de serina/arginina, proteína de interação com PC4 e SFRS1, Nardilisina (convertase dibásica de N-arginina), isoforma CRA_d, proteína do complexo Ragulator LAMTOR4, membro 1 da subfamília B de Golgin, proteína SUMO ligase E3 PIAS3, Proibitina, Maspardina, proteína 6 de ligação a cromodomínio-helicase-DNA, subunidade D de ATPase de prótons tipo V, Taperina, Coronina-1C, subunidade alfa-4 de importina, fator de processamento pré-mRNA 19, proteína de ligação a DNA de filamento simples, mitocondrial, proteína 33A associada à classificação de proteína vacuolar, subunidade gama do complexo STAGA 65, proteína 38 somente F-box, proteína C-ets-1, endonuclease de reparo de DNA XPF, cadeia leve A de Clatrina, inibidor da proteína de crescimento 4, homólogo da proteína zer-1, apolipoproteína L2, proteína relacionada à serina/arginina 53, fator de início de transcrição IIB, proteína supressora de Ras 1, isoforma 1 da subunidade A de ATPase

de próton tipo V de 116 kDa, membro 1 do receptor de sequestrante classe B, Importina-11, homólogo de proteína 1 de triptofano periódico, Sequestossomo-1, fator de licenciamento de replicação de DNA MCM6, proteína de Lúpus La, proteína ribossomal 402 S2, subunidade RPABC4 de RNA polimerases I, II e III direcionadas a DNA, proteína quinase de especificidade dupla CLK3, subunidade de translocase de membrana interna de importação mitocondrial TIM50, quinase dependente de ciclina 7, fator 3 de ligação a intensificador de interleucina, fator PUF60 de ligação-emenda de Poli(U), receptor Fc tipo A, ribonucleoproteína nuclear heterogênea H, homólogo da proteína do complexo nucleolar 2, topoisomerase de DNA 1, fator de início eucariótico 4A-II, proteína de centrômero interna, interador ZW10, epsilon-sarcoglicano, dissulfeto-isomerase de proteína A6, fator de transcrição E2F7, GDP-L-fucose sintase, fator de transcrição 3 relacionado a Runt, proteína 4 de ligação a cromodomínio-helicase-DNA, proteína de ligação a RNA de interação com haste-ansa de SRA, mitocondrial, polimerase 9 da poli [ADP-ribose], proteína dedo de zinco 451, subunidade zeta-1 de coatomer, fator de início da tradução eucariótica 4B, proteína quinase 3 associada à morte, proteína 47 contendo repetição rica em leucina, proteína 1 de ligação a guanilato, subunidade 1B do complexo de proteína 2/3 relacionada à actina, proteína de maturação do proteassoma, RNA helicase DDX41 dependente de ATP provável, fator de transporte vesicular geral p115, proteína 3C contendo domínio SH2, proteína 1 de interação com proteína de ligação a poliadenilato, Histona H3.1, RNA helicase DDX6 dependente de ATP provável, proteína 1 de ligação a Poli(rC), receptor de hormônio esteroide ERR1, proteína 4 associada a citoesqueleto, integrina beta-7, subunidade A do fator 3 de início da tradução eucariótica, proteína 7 somente F-box, GTPase 2 de alça GPN, antígeno 12 associado a melanoma, proteína 2 contendo domínio W2 e zíper básico de leucina, proteína 3 seme-

lhante a estomatina, subunidade 1 do complexo de condensina, Septina-11, NAD (+) sintetase dependente de glutamina, proteína quinase quinase 5 ativada por mitógeno, enzima 1 de ativação de modificador semelhante à ubiquitina, homólogo B de proteína 2 de interação com disco, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa A-24, subunidade 2 do complexo integrador, proteína UPF0428 CXorf56, homólogo da proteína de reparo de excisão de nucleotídeo MMS19, membro 4 da família AF4/FMR2, substrato 1 de toxina botulínica C3 relacionada a Ras, receptor de proteína morfogenética óssea tipo 1B, proteína 8 de múltiplos domínios do tipo fator de crescimento epidérmico, Queratina, citoesqueleto 1 tipo II, candidato supressor de tumor 3, proteína 24 de ativação de Rho GTPase, proteína C1D de ligação a ácido nucleico nuclear, proteína 1 semelhante a Pecanex, antígeno de melanoma preferencialmente expresso em tumores, RNA exonuclease 4, proteína 2 da família contendo domínio YTH, desidrogenase/ciclohidrolase 2 de metilenotetrahidrofolato bifuncional provável, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa A-29, proteína ISG15 semelhante a ubiquitina, N-acetiltransferase 8, homólogo prune de proteína 2, isoforma delta da subunidade catalítica de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato de 3-quinase, Glutathione peroxidase 1, Dermocina, proteína 1 contendo domínio PRELI, mitocondrial, homólogo 3 da família de proteína WAS putativa, subunidade Tim23 de translocase da membrana interna de importação mitocondrial, membro 6 da família SLAM, hidrolase de terminal carboxil de ubiquitina provável FAF-Y, anexina A3, proteína 1B associada a microtúbulo, Glioxilato redutase/hidroxipiruvato redutase, proteína ribossomal 40S S4, isoforma Y 1, RNA helicase DDX4 dependente de ATP provável, proteína 2 contendo domínio EH, hidrolase 45 do terminal carboxil de ubiquitina, proteína do gene 18 de repetição de trinucleotídeo, membro C1 da família 1 de aldo-ceto redutase, subunidade

reguladora 35 da proteína fosfatase 1, Frizzled-2, proteína ubiquitina ligase E3 HECTD1, subunidade S1 de ATPase de prótons do tipo V, proteína de membrana peroxissomal PEX16, pró-interleucina-16, amido-fosforribosiltransferase proteína de interação com Hsc70, proteína 2 contendo domínio YEATS, proteína arginina N-metiltransferase 1, proteína 2 semelhante à proteína 3 de ligação a elementos responsivos a AMP cíclicos, membro 46 da família 25 portadora de soluto, fator de transcrição geral II-I, proteína ribossomal 40S S30, 2'-5'-oligoadenilato sintase 1, subunidade 1 do subcomplexo alfa de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, Reticulocalbina-1, isoforma tipo 1 de S-adenosilmetionina sintetase, Membralina, proteína semelhante à dinamina de 120 kDa, mitocondrial, proteína transmembranar induzível por hormônio de crescimento, proteína 2 de 70 kDa relacionada a choque térmico, subunidade B do fator 3 de início de tradução eucariótica, fator 1 de liberação de nucleotídeo guanina específico de Ras, proteína 2 do canal seletivo de ânion dependente de tensão, homólogo D de proteína unc-13, proteína 1 do aparelho de Golgi, fator 6 de início da tradução eucariótica, ribonuclease ZC3H12D provável, proteína do complexo Ragulator LAMTOR1, subunidade M2 B de ribonucleosídeo difosfato redutase, proteína dedo de zinco 638, atenuador de linfócitos B- e T, antígeno CD44, proteína 1 do tipo Cordon-bleu, Receptor de quimiocina C-C tipo 7, proteína do complexo Ragulator LAMTOR3, subunidade grande p51 de receptor de IgG FcRn, proteína serina/treonina quinase LATS1, proteína ubiquitina ligase E3 CHIP, proteína de ativação Rho GTPase de ativação de células T, Molécula de adesão de células endoteliais plaquetárias, membro da família do domínio TBC1 22A, proteína residente no retículo endoplasmático 44, receptor de lipoproteína estimulada por lipólise, glicose-6-fosfato isomerase, Cistatina-C, proteína relacionada a Ras Rab-11A, receptor 1 do tipo G de sete passagens de caderina EGF LAG, proteína induzível

por proteína de tumor p53, desidrogenase/reductase de cadeia curta 3, proteína de biogênese ribossômica provável RLP24, ceruloplasmina, ceramida glucosiltransferase, distrofina, proteína não caracterizada CXorf21, proteína contendo domínio inibidor da família MyoD, proteína 1 semelhante à obscurina, beta-1,4-galactosiltransferase 1, ATPase 1 de transporte de cálcio da membrana plasmática, proteína 3 de membrana associada à vesícula, homólogo de proteína CDV3, peroxirredoxina-1, proteína 7A semelhante à metiltransferase, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia beta DO, tirosina-proteína fosfatase alfa do tipo receptor, membro 6 da subfamília A do cassete de ligação a ATP, proteína beta/alfa 14-3-3, proteína 1 contendo domínio de glicosiltransferase 8, incorporador de Serina 3, proteína 2 contendo domínios NACHT, LRR e PYD, proteína 5 contendo repetição IAP Baculoviral, alfa-manosidase 2, membro 5 da subfamília C de homólogo DnaJ, molécula 3 de inibição apoptótica Fas, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DM alfa, ribonucleoproteína nuclear heterogênea do tipo A1 2, proteína reguladora de transcrição BACH2, proteína dedo de zinco 107, RNA helicase dependente de ATP provável DDX46, quinureninase, subunidade alfa do receptor de Interleucina-4, polipeptídeo N-acetilgalactosaminiltransferase 1, Fibromodulina, proteína de material pericentriolar 1, proteína ribossomal 60S L3, proteína 1 de ligação de âncora glicosilfosfatidilinositol, proteína 5B contendo domínio interativo rico em AT, carboidrato sulfotransferase 2, proteína 1 associada a ECH semelhante a Kelch, proteína semelhante a DmX, proteína zeta/delta 14-3-3, Plexina-B3, Fator de alongamento Tu, mitocondrial, Protocaderina-9, monoglicerídeo lipase, proteína de ligação à afadina e alfa-actinina, glicoproteína plaquetária 4, proteína transmembranar C16orf54, proteína 1 dissociada por NEDD8 associada à culina, proteína 2 rica em prolina e serina, prócatepsina H, proteína 1 contendo domínio RUN e FYVE, neurofibromi-

na, leucosialina, proteína 4 contendo domínio arrestina, proteína do gene 5 de alvo TP53, proteína de ligação à vitamina D, membro 13C da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, endopeptidase neutra reguladora de fosfato, interleucina-1 beta, receptor A da interleucina-17, proteína 7 de choque térmico putativa de 70 kDa, proteína 3 dependente de ascorbato de citocromo b, proteína 1 de membrana associada à vesícula, proteína nGAP de ativação de Ras GTPase, proteína de interação com BRCA2 e CDKN1A, proteína 1 de ativação de Rab GTPase, antígeno C2 associado a melanoma, quimiocina 3 de motivo C-C, região de cadeia C de Ig gama-1, albumina sérica, proteína núcleo de heparano sulfato proteoglicano específico da membrana basal, proteína fosfatase 1M, subunidade beta-1 de proteína de ligação ao nucleotídeo guanina G(I)/G(S)/G(T), antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa A-23, proteína dedo de zinco ZPR1, homólogo do fator de montagem do citocromo c oxidase, mitocondrial, domínio Arf-GAP com Rho-GAP, proteína 1 contendo domínio PH e repetição ANK, queratina, citoesqueleto 9 tipo I, proteína 2 de troca aniônica, proteína do gene 101 de susceptibilidade tumoral, proteína 1 da âncora de A-quinase, mitocondrial, proteína semelhante a 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, subunidade do fator de remodelação de nucleossomos BPTF, Centrina-3, uridina-citidina quinase 2, isovaleril-CoA desidrogenase, mitocondrial, alquilidihidroxiacetonafofato sintase, peroxissomal, proteína de ligação a poliadenilato 4, proteína de ligação a poliadenilato 3, bromodomínio adjacente à proteína de domínio de dedo de zinco 2B, homólogo A de proteína unc-45, homólogo de montagem de aglomerado de ferro-enxofre, mitocondrial, RNA helicase DHX36 dependente de ATP, proteína 1 de resistência a múltiplas drogas, proteína 11 contendo repetição WD, proteína 2 contendo domínio em bobina espiral rico em serina, homólogo de proteína KRI1, proteína centrossômica de 192 kDa, proteína

dedo de zinco 829, proteína 1 de ligação a proteína quinase C, proteína 1A contendo domínio interativo rico em AT, proteína de interação com Msx2, CoA ligase 1 de ácido graxo de cadeia longa, molécula de adesão intercelular 3, proteína Treacle, subunidade 7A2 do citocromo c oxidase, mitocondrial, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia Cw-5 alfa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia B-55 alfa, proteína 2 relacionada à di-hidropirimidinase, desoxiuridina 5'-trifosfato nucleotidohidrolase, mitocondrial, subunidade alfa de proteína associada a translocon, proteína 29 residente do retículo endoplasmático, alfa-glucosidase lisossômica, proteína 8 contendo repetição de Armadillo, homólogo TSR1 de proteína de processamento pré-rRNA, proteína FAM98B, proteína ribossomal 40S S28, inibidor alfa de dissociação de Rab GDP, glicoproteína 2 de membrana associada a lisossomo, Menina, proteína não caracterizada C1orf131, homólogo de proteína MON2, proteína 10 contendo domínio da superfamília de facilitador principal, proteína CNPPD1, proteína ubiquitina ligase E3 MYCBP2, proteína 1 de interação com a família NEDD4, inositol hexacisfosfato quinase 2, subunidade delta de proteína associada a translocon, subunidade 5 do fator de especificidade de clivagem e poliadenilação, proteína 281 de dedo de zinco, subunidade catalítica de Calpaína-1, Copina-1, antienzima 1 de ornitina-descarboxilase, proteína 1 semelhante à alfa-manosidase de aprimoramento da degradação de ER, proteína 1 da membrana integral de envelope nuclear, subunidade 4 do complexo de proteína da membrana ER, proteína ribossomal 60S L17, proteína de corpo multivesicular carregada 2a, proteína Pcf11 do complexo de clivagem pré-mRNA 2, miosina-7, subunidade 5 do subcomplexo beta de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, mitocondrial, homólogo diáfano de proteína 3, subunidade 8 do complexo citocromo b-c1, aquário da proteína de ligação a íntron, proteína serina/treonina quinase 38, proteína ribossomal 39S L43, mitocondrial,

homólogo diáfano de proteína 1, proteína ribossomal 60S L37, proteína associada à classificação de proteína vacuolar 4A, proteína 3 contendo domínio COMM, membro E da família do domínio de anquirina POTE, proteína de ligação a DNA TAR 43, subunidade delta da hemoglobina, enzima de conjugação de ubiquitina E2 D2, proteína 1 associada à subunidade reguladora de CDK5, fator mediador da exportação nuclear NEMF, homólogo de proteína AVL9 da via secretora tardia, fator de alongamento 1-beta, poli(A) RNA polimerase GLD2, subunidade 2 do complexo de alongamento pequeno, modulador de apoptose 1, proteína dedo de zinco 24, Ciclina-E2 específica de G1/S, subunidade 1 do complexo de peptidase sinal, homólogo da protease Lon, mitocondrial, proteína 1 de interação com terminal desoxinucleotidiltransferase, proteína 2 semelhante a retinoblastoma, Culina-4B, fator 8 associado a DDB1- e CUL4, Zixina, homólogo SDA1 de proteína, proteína muscleblind tipo 3, proteína tipo Sm associada a snRNA U6, RuvB tipo 1, proteína de ligação a cálcio 39, homólogo 20 do componente de processoma de subunidade pequena, subunidade alfa da peptidase de processamento mitocondrial, DNA ligase 1, proteína tipo 1 associada a receptor de ácido gama-aminobutírico, proteína 1 de membrana associada à cadeia de translocação, proteína 5 de NADH desidrogenase [ubiquinona] enxofre-ferro, heme oxigenase 2, proteína 35 contendo repetição WD, subunidade 12 do subcomplexo de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, fator 3 relacionado a eritroide de fator nuclear 2, proteína 1 ativadora de Rho GTPase, cadeia tubulina alfa-1C, nexina-4 de classificação, proteína 1 tipo CWF19, metionina-tRNA ligase, citoplasmática, proteína 1 de ligação a elemento sensível a nuclease, proteína WDR33 de processamento de extremidade 3' pré-mRNA, dessaturase de ácidos graxos 2, proteína surfeit locus 4, proteína BIVM-ERCC5, proteína 1 contendo domínio de helicase C induzida por interferon, supressor de homólogo fundido, fosfoproteína astro-

cítica PEA-15, proteína ELYS, membro 2 da família de transportadores de soluto 23, subunidade 5 do fator de emenda 3B, proteína quinase originada por células T exterminadoras ativadas por linfocina, transdutor de sinal e ativador da transcrição 2, proteína dedo de zinco 280C, oxidase 3 de acil-coenzima A peroxissomal, inibidor de crescimento induzido por estresse oxidativo 2, proteína de ligação a elementos responsivos a ferro 2, proteína 7 de transferência de lipídios relacionada a StAR, mitocondrial, subunidade alfa-2 de proteína de capeamento de actina F, transportador/veículo de folato mitocondrial, N-metiltransferase de proteína-lisina METTL10, isoforma 1 da subunidade 4 do citocromo c oxidase, mitocondrial, proteína tipo 3 semelhante à proteína de ligação a nucleotídeo guanina, proteína 1 contendo domínio BTB relacionado a Rho, fator de emenda pré-mRN SPF27, fator 1 de emenda rico em serina/arginina, homólogo de proteína BMS1 de biogênese ribossomal, proteína associada a BRCA1, fator alfa do fator de necrose tumoral induzido por lipopolissacarídeos, proteína contendo domínio TraB, fosfatidilinositol 4-quinase alfa, S-transferase 3 de glutathione microssomal, Prolil endopeptidase, homólogo de proteína 41 associado à classificação de proteína vacuolar, proteína ativadora da GTPase e proteína 1 contendo domínio VPS9, subunidade 4 reguladora não ATPase do proteassoma 26S, homólogo da proteína SDE2, fator 5 de ADP-ribosilação, regulação de proteína 2 contendo domínio nuclear pré-mRNA nuclear, ADP/ATP translocase 3, proteína ribossomal 60S L36, miotrofina, proteína PRRC2A, cofator NSFL1 p47, proteína 1 de ligação ao fator 2 regulador de interferon, proteína serina/treonina-quinase 4, S-formilglutathione hidrolase, ubiquitina E3/ligase ISG15 TRIM25, Omega-amidase NIT2, subunidade 8 do complexo de sinalossomo COP9, Asparagina-tRNA ligase, citoplasmática, Glucose-6-fosfato 1-desidrogenase, Transgelina-2, sequência 1 amplificada por células T malignas, homólogo de proteína VAT-1 da membrana da ve-

sícula sináptica, Calnexina, Parafibromina, fator de transcrição 12, sinaptotagmina-1 estendida, cadeia beta de espectrina, não eritrocítica 4, homólogo de proteína mitocondrial 2 de montagem COX, proteína citosólica de linfócito 2, subunidade épsilon de DNA polimerase 3, nexina de classificação 1, regulador 3 de chaperona molecular da família BAG, beta-enolase, proteína 4 de ligação a RNA, Destrina, fator de início da tradução eucariótica 1A, cromossomo Y, 5'-3' exorribonuclease 2, nucleoporina SEH1, reticulon-4, subunidade 6A reguladora da protease 26S, proteína 4L de choque térmico de 70 kDa, proteína associada a citoesqueleto 2, proteína 124 contendo domínio de bobina em espiral, proteína associada ao receptor de serina-treonina quinase, subunidade 12 reguladora não-ATPase de proteassoma 26S, Ataxina-3, proteína 1 de ligação à poliglutamina, repressor transcricional p66-alfa, proteína em hélice anfipática emparelhada Sin3a, ribose-5-fosfato isomerase, proteína 1 contendo domínio em bobina espiral e transmembranar, roadblock tipo 1 de cadeia leve de Dineína, fator 1 de troca de nucleotídeo guanina Rho, Isocitrato desidrogenase [NADP] citoplasmático, subunidade alfa de enzima trifuncional, mitocondrial, subunidade 2 do fator de estimulação de clivagem, proteína 1 de interação com o fator 2 de ligação com repetição telomérica, proteína FUS de ligação a RNA, proteína 3 de ligação a elementos a montante Far, fator 2N associado à proteína de ligação a TATA, Prosaposina, proteína de ligação a Myb 1A, fator de barreira à auto-integração, subunidade de partículas de reconhecimento de sinal SRP68, proteína FAM219A, tripeptidil-peptidase 1, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia B-38 alfa, subunidade beta de proteassoma tipo 7, Neudesina, cadeia de tubulina beta-6, subunidade 3 do complexo de proteína 2/3 relacionada à actina, membro F5 da família transportadora de solutos 35, mioferlina, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa B-44, aldolase B de frutose-bisfosfato, éster hidro-

lase 1 de colesterol neutro, proteína 6 contendo domínio FERM, fator ATF-4 de transcrição dependente de AMP cíclico, fator de transcrição AP-1, proteína GADD45 alfa induzível por danos ao DNA e interrupção de crescimento, C-manosiltransferase DPY19L4 provável, Integrina alfa-3, isoforma 2 de subunidade alfa da proteína Sec61 de proteína de transporte de proteína, proteína 7 de ativação de Rho GTPase, componente do complexo de exossomo RRP42, proteína 48 contendo repetição WD, proteína LDOC1, proteína KCTD4 contendo domínio BTB/POZ, proteína SATB2 de ligação ao DNA, homólogo de Tribbles 3, ribonucleoproteína E nuclear pequena, proteína 3 rica em ácido glutâmico de ligação ao domínio SH3, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia beta DRB1-4, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa Cw-4, proteína de ligação a ácido graxo, hepática, receptor de imunoglobulina polimérica, proteína 2 associada a DAZ, adaptador transmembranar 1 de interação com Lck, proteína de ligação à proteína 2 rica em cisteína, 3'-fosfoadenosina 5'-fosfossulfato sintase bifuncional 2, 3'-fosfoadenosina 5'-fosfossulfato sintase bifuncional 1, Fosfatidilinositol 5-fosfato-4-cinase tipo 2 alfa, Calsintenina-3, proteína Rab-20 relacionada a Ras, subunidade de endonuclease SLX4 específica de estrutura, polipeptídeo leve regulador de miosina 9, proteína associada a centrossoma 350, proteína 5 de transferência lipídica relacionada a StAR, subunidade 7 do complexo WASH, lisocardiopina aciltransferase 1, proteína semelhante à aminopeptidase sensível à puromicina, fator 2D estimulador específico para miócitos, homólogo da proteína 36 de processamento de RNA ribossomal, ciclina D3 específica de G1/S, Dipeptidil peptidase 1, Histona acetiltransferase KAT6A, RNA helicase dependente de ATP putativa DHX57, Histona-arginina metiltransferase CARM1, cadeia leve reguladora de miosina 12A, subunidade do citocromo c oxidase NDUFA4, proteína Rab-5B relacionada a Ras, Dermcidina, proteína 2 con-

tendo domínio transmembranar e dedo de RING, receptor de inositol 1,4,5-trisfosfato tipo 3, proteína ubiquitina ligase E3 TRIM56, células XP-C complementares à proteína de reparo de DNA, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa B-35, enzima E2 C de conjugação de ubiquitina, proteína da síndrome de Bardet-Biedl 2, proteína S100-A8, proteína de dedo de zinco 608, proteína KCTD1 contendo domínio BTB/POZ, proteína de ligação a RNA com domínio rico em serina 1, subunidade beta-3 de laminina, N-acetilglucosaminafosfotransferase de UDP-N-acetilglucosaminadolicilil-fosfato, proteína 1 associada a DAZ, proteína ribossomal S6 quinase alfa-1, inositol 3,4-bisfosfato 4-fosfatase tipo II, proteína 14 contendo domínio CCHC de dedo de zinco, subunidade 5 de pré-foldina, proteína 1 contendo repetição de de subunidade da proteína feniltransferase alfa, proteína da membrana peroxissomal PEX14, proteína FAM134C, Dolichol quinase, subunidade 1 do fator de liberação da cadeia peptídica eucariótica, ciclina-H, fator 1 de interação com CTD fosforilado, proteína contendo motivo de bobina em espiral e PDZ associado a Golgi, subunidade alfa de proteína farnesiltransferase/geranilgeraniltransferase tipo 1, proteína 3 contendo domínio SPRY, subunidade alfa do fator de ativação de plaquetas acetilhidrolase IB, proteína 1 contendo domínio de ligação a GTP do fator de alongamento Tu, homólogo B da proteína RMD5, proteína ubiquitina ligase E3 provável HECTD4, proteína de ligação a KIF1, CDNA FLJ25829 fis, clone TST08126, proteína de choque térmico beta-1, Serpina B12, proteína 1 contendo domínio de ligação a RNA, Agrina, proteína 2 contendo domínio de Abhidrolase, Muskelina, subunidade catalítica delta de DNA polimerase, proteína dedo de zinco 419, Angiomotina, homólogo de Proteína Smaug 2, N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, C-manosiltransferase provável DPY19L3, cortactina de substrato Src, subunidade catalítica do complexo de peptidase sinal

SEC11A, Matrinal-3, proteína 1 contendo dedo de zinco tipo NFX1, proteína UPF0505 C16orf62, proteína 2 moduladora de autofagia regulada por danos no DNA, semaforina-4C, proteína Niemann-Pick C1, membro 2 da superfamília transmembranar 9, quinase dependente de ciclina 19, glutamato-tRNA ligase provável, mitocondrial, proteoglicano 4 de sulfato de condroitina, O-octanoliltransferase de carnitina peroxissomal, proteína 44 contendo repetições WD, subunidade 1 de citocromo c oxidase, proteína 1 dinâmica de regulador de microtúbulo, componente PIG-S de GPI transamidase, proteína ubiquitina ligase E3C, regulador de alongamento de transcrição 1, Nexina de classificação 9, N-acetilglucosamina-6-sulfatase, Timosina beta-4, proteína de membrana integral GPR155, homólogo de proteína 122 de transporte intraflagelar, Calponina-3, proteína 1 semelhante à desidrogenase hidroxisteroide inativa, proteína de ligação à caliciclina, proteína 31 somente F-box, proteína 1 contendo repetição MORN, membro 8 do aglomerado de receptores de leucócitos, proteína serina/treonina quinase NLK, Histona acetiltransferase KAT6B, proteína FAM26F, proteína 2 contendo repetição MORN, RNA helicase dependente de ATP provável YTHDC2, proteína 1 contendo repetição rica em leucina, esfingomielina fosfodiesterase 2, cadeia leve reguladora de miosina 12B, nexina de classificação 6, peptídeo-prolil cis-trans isomerase tipo 2, proteína de ligação a GTP nucleolar 2, proteína serina/treonina-quinase MRCK alfa, subunidade alfa de 2-oxoisovalerato desidrogenase, mitocondrial, manutenção estrutural da proteína de cromossomo 1A, enzima 6 de ativação de modificadores do tipo ubiquitina, modulador de transcrição SAFB-like, proteína de choque putativa térmico HSP 90-beta 2, proteína 3 do tipo ubiquitina, proteína 6 contendo domínio BTB e repetição Kelch, proteína 81 contendo repetição WD, fator 13 associado a DDB1- e CUL4, proteína 1 11-like de proteína do complexo T, aspartato-tRNA ligase, citoplasmática, proteína quinase ativada por MAP qui-

nase 2, proteína 11 de interação com receptor de tireoide, proteína 1 associada a Clusterina, hidrolase de terminal carboxil de ubiquitina 32, proteína 3 contendo domínio classe A do receptor de lipoproteína de baixa densidade, proteína quinase 2 de interação com homeodomínio, proteína dedo de zinco 318, proteína ubiquitina ligase E3 BRE1B, O-acetil-ADP-ribose desacetilase 1, proteína 141 contendo domínio de bobina espiral, Dicer de endorribonuclease, proteína semelhante a EVI5, proteína serina/treonina-quinase 2 de interação com MAP quinase, nicotinamida fosforribosiltransferase, proteína 3B contendo domínio de fibronectina tipo III, alfa-catulina, membro 4 da família do grupo box de alta mobilidade TOX, células T ativadas por fator nuclear 5, proteína 5 do complexo alongador, proteína FAM13A, Fator de transcrição E2F3, proteína semelhante ao cofator E de chaperona específico de tubulina, Scramblase fosfolipídica 4, proteína 30 associada a intermediário do complexo I, mitocondrial, subunidade de ligação a DNA de 70 kDa da proteína A de replicação, proteína 1 associada a adenilil ciclase, proteína arginina N-metiltransferase 7, domínio LIM quinase 2, NADPH-citocromo P450 redutase, Peptidil-prolil cis-trans isomerase D, proteína 1 contendo domínio IBR e repetição de anquirina, modulador 2 de sinalização de proteína G pequena, O-metiltransferase de proteína-glutamato, transportador de zinco 5, peptidil-prolil-cis-trans isomerase FKBP8, homólogo olhos ausentes 3, Nicotinamida ribosídeo quinase 1, parceiro de interação com PCNA, Beta-manosidase, RNA helicase dependente de ATP provável DDX17, Sinergina gama, proteína Kremen 2, fator de troca de nucleotídeo guanina VAV3, subunidade catalítica de DNA polimerase zeta, subunidade catalítica de histona acetiltransferase tipo B, proteína-like de ligação ao fator 2 regulador de interferon, proteína YIF1B, hidrolase do terminal carboxil de ubiquitina 8, fosfolipase A2 do Grupo XV, C-manosiltransferase provável DPY19L1, proteína ubiquitina ligase E3 provável HERC1, iduronato 2-

sulfatase, Lactosamina alfa-2,3-sialiltransferase do tipo 2, proteína FAM65B, proteína RCC2, DNA ligase 3, fator 1 associado a FAS, subunidade alfa de geranylgeranyl transferase tipo 2, proteína 2 associada a CLIP, proteína dedo de zinco 746, proteína contendo motivos KOW e domínio do adesivo G, serina carboxipeptidase induzível por retinoide, proteína semelhante a Kelch 15, subunidade 3 do complexo de partículas de proteínas de tráfego, Xaa-Pro aminopeptidase 1, homólogo 1 de proteína PMS1, proteína de interação com SECS, sindetina, proteína 3 associada à subunidade reguladora de CDK5, endofilina-B1, proteína tipo GON-4, sequência A relacionada a polipeptídeo de MHC classe I, proteína dedo de zinco com domínios KRAB e SCAN 5, proteína 1 de domínio PWWP tipo CW de dedo de zinco, subunidade 6 do complexo oligomérico conservado de Golgi, miosina não convencional-Va, subunidade de N6-adenosina-metiltransferase de 70 kDa, arilamina N-acetiltransferase 1, antígeno CD82, latosterol oxidase, Sinembri-na-B, membro 1 da superfamília enolase mitocondrial, proteína serina/treonina quinase N2, proteína da síndrome de Hermansky-Pudlak 1, Proteína 4,1, desmetilase 2A específica de lisina, quinase reguladora de TP53, cadeia tubulina beta-4B, Integrina alfa-V, proteína dissulfeto-isomerase A5, oligorribonuclease, mitocondrial, proteína furry homólogo-like, N-alfa-acetiltransferase 16, subunidade auxiliar NatA, Trofinina, proteína 13C associada à classificação de proteína vacuolar, proteína 14 de repetição F-box/LRR, proteína 17 de repetição F-box/LRR, proteína transmembranar 218, homólogo B de proteína unc-13, proteína de ligação a RNA Raly, proteína induzida por interferon com repetição de tetratricopeptídeo 1, subunidade receptora de importação mitocondrial TOM70, homólogo de fator 1 associado a RNA polimerase II, fator 3 semelhante a receptor de citocina, citosol aminopeptidase, homólogo B da proteína zig-11, subunidades alfa/beta de N-acetilglucosamina-1-fosfotransferase, isoforma 1 da subunidade alfa

de proteína de transporte de proteínas Sec61, proteína quinase quinase 7 ativada por mitógeno, homólogo de proteína de transporte intraflagelar 43, proteína dedo de zinco 627, proteína dedo de zinco 614, proteína dedo de zinco 324B, proteína de ligação a S100P, antígeno 1 de endossoma precoce, scramblase fosfolipídica 1, sialidase-1, inibidor da subunidade beta de capa-B quinase de fator nuclear, desoxirribose-fosfato aldolase, proteína 3 contendo o domínio BTB relacionado a Rho, delta-1 quinase da proteína ribossomal S6, nucleoporfina NDC1, Importina-7, proteína 1 associada à quinase 2 dependente de ciclina, proteína serina/treonina-quinase contendo domínio PAS, homólogo de proteína 18 associada à classificação de proteína vacuolar, proteína 3 contendo repetição TPR e transmembranar, proteína 17B contendo domínio alfa-beta-hidrolase, proteína tipo 5 do gene de resposta precoce imediata, subunidade alfa' de caseína quinase II, proteína ERCC-6 tipo 2 de reparo de excisão de DNA, 3'(2'),5'-bisfosfato nucleotidase 1, proteína do domínio de morte ativador de MAP quinase, subunidade 2 de dinactina, proteína 1 de translocação do linfoma de tecido linfóide associado à mucosa, desoxirribonuclease putativa TATDN1, fator 3 regulador de interferon, subunidade 2 do complexo de tubulina poliglutamilase, regulador de proteína 3 dinâmica de microtúbulo, histidina-tRNA ligase provável, mitocondrial, proteína ribossomal 39S L52, mitocondrial, proteína 2 contendo repetição de beta-propulsor de tectonina, enzima de capeamento de snRNA metilfosfato 7SK, coativador de receptor nuclear rico em prolina 1, proteína COQ9 de biossíntese de ubiquinona, mitocondrial, homólogo de proteína de mitocôndria em cluster, proteína induzida por dexametasona, semaforina-4F, proteína de ligação a ácidos graxos, epidérmica, enzima de liberação de acilaminoácido, proteína 4 do tipo MYM de dedo de zinco, proteína 3 da família contendo o domínio YTH, proteína 6 de ancoragem da quinase A, homólogo de lambda-cristalina, componente

1 da proteína telomerase, DNA helicase B, Presenilina-1, proteína dedo de zinco 428, fator de repressão de NF-capa-B, RNA helicase dependente de ATP provável DHX35, prolil 3-hidroxilase OGFOD1, N-alfa-acetiltransferase 20, proteína ubiquitina ligase E3 RNF135, tromboespondina-3, cadeia 5 de NADH-ubiquinona oxidoredutase, repressor de 52 kDa do inibidor da proteína quinase, proteína quinase 1 de interação com o homeodomínio, proteína serina/treonina quinase RIO3, proteína 1 associada a YY1, miosina-14, proteína 1 de ligação à actina e domínio LIM, proteína dedo de zinco 462, proteína YIPF5, homólogo SMEK putativo 3, proteína 4b do corpo multivesicular carregada, fator de transcrição associado a microftalmia, homólogo de proteína 2 da biogênese ribossomomal não saudável, rRNA (citosina-C(5))-metiltransferase 28S provável, proteína 7 da membrana associada à vesícula, Leucil-cistinil aminopeptidase, proteína quinase quinase quinase 2 ativada por mitógeno, proteína 4 contendo domínio GRAM, fator 1 relacionado ao fator nuclear eritroide 2, proteína não caracterizada KIAA2013, aciltransferase de lisofosfolípido LPCAT4, proteína 6 relacionada à actina, substrato de tirosina quinase regulado por fator de crescimento de hepatócitos, proteína dedo de zinco 74, proteína 1 de classificação de agrupamentos ácidos de fosfofurina, proteína fosfatase 2 contendo repetição rica em leucina de domínio PH, proteína 1 contendo HMG-box, receptor de aril hidrocarboneto, proteína 1 de domínio LIM e SH3, sinoviolina de proteína ubiquitina ligase E3, proteína 13D associada à classificação de proteína vacuolar, hidrolase 25 do terminal carboxil de ubiquitina, homólogo da proteína CTR9 associada à RNA polimerase, proteína 7 de corpo multivesicular carregada, proteína 2 do parceiro do complexo RAB6A-GEF, UDP-glicose:glicoproteína glucosiltransferase 1, subunidade II RPB9 de RNA polimerase II direcionada a DNA, sintase de óxido nítrico, endotelial, peptidil-prolil cis-trans isomerase FKBP3, hidrolase de terminal

carboxil de ubiquitina 15, subunidade do complexo WASH estrumpelina, proteína tipo 2 de ligação à sequência de inserção de selenocisteína, subunidade 2 da proteína de ligação ao cap nuclear, proteína 22 semelhante à metiltransferase, proteína 9 somente F-box, proteína 2 do tipo DmX, membro 2 da família de ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase, Creatina quinase tipo B, proteína FAM91A1, proteína de box emparelhada Pax-3, Integrina beta-3, homólogo de proteína SEC13, Histona-lisina N-metiltransferase SETDB2, tipo Scm com proteína 1 de quatro domínios MBT, proteína M1 do tipo forkhead box, proteína quinase C e substrato de caseína quinase em proteína 2 neuronal, interador de clatrina 1, proteína FAM189B, proteína 1 de interação com receptores nucleares, Centriole, proteína associada a fuso e ciliar, hidrolase de terminal carboxil de ubiquitina 38, supressor de proteína de ligação recombinante de hairless, proteína de reconhecimento de junção Holliday, Integrina alfa-5, membro 8 da superfamília de imunoglobulina, proteína 1 1-like associada à proliferação induzida por sinal, fator 2A de início da tradução eucariótica, subunidade TIM17-A da membrana translocase interna de importação mitocondrial, homólogo 1 de proteína strawberrynotch, subunidade 6 do fator de emenda 3B, glutamina-tRNA ligase, repressor transcricional EMSY de interação com BRCA2, proteína SUMO-ligase E3 NSE2, desidrogenase de retina 1, alfa-N-acetilglucosaminidase proteína SUMO-ligase E3 RanBP2, metalopeptidase 1 do retículo endoplasmático, proteína 1 de interação flightless com repetição rica em leucina, proteína não caracterizada C15orf41, 3',5'-fosfodiesterase cíclica 8A insensível a IBMX e específica de cAMP de alta afinidade, subunidade alfa-2 de ATPase de transporte de sódio/potássio, Neuroplastina, Leucotrieno A-4 hidrolase, subunidade RPAC1 de RNA polimerases I e III direcionadas a DNA, proteína MAD2A de ponto de verificação de montagem de fuso mitótico, componente do complexo de exossomo RRP4, proteína 4 contendo

domínio SET, proteína transmembranar 70, mitocondrial, proteína MAD1 de ponto de verificação da montagem de fuso mitótico, Akirina-2, proteína 2 de interação com proteína de 19 kDa de BCL2/adenovírus E1B, homólogo de proteína 15 associada a RNA nucleolar pequeno U3, Fascina, subunidade alfa de proteassoma tipo 7, proteína 14-3-3 epsilon, Espindlina-3, proteína 1 contendo domínio LETind1 e EF-hand, mitocondrial, proteína nucleolar 14, enzima de conjugação de ubiquitina E2 Z, proteína 1 do complexo alongador 1, proteína de reparo de DNA XRCC4, importina-5, fator de emenda 1, subunidade beta contendo domínio C2 de fosfatidilinositol 4-fosfato 3-quinase, transportador 1 de acetil-coenzima A, proteína dedo de zinco 275, proteína ubiquitina ligase E3 HACE1, proteína 2 contendo domínio interativo rico em AT, tetraspanina-33, fator de montagem de peroxissomo 2, proteína da síndrome oral-facial-digital 1, Fator nuclear de células T ativadas, citoplasmático 1, membro 8 da família do domínio TBC1, proteína MEF2BNB, fator de montagem do complexo I TMEM126B, mitocondrial, subunidade delta 3 de DNA polimerase, subunidade gama-secretase APH-1A, fator modificador de Bcl-2, alfa-manosidase específica para epidídimo, proteína 3 contendo domínio de associação a Ras, proteína não caracterizada C15orf61, espindlina-1, colinesterase, acetil-CoA carboxilase 1, proteína transmembranar 87A, homólogo de lisil oxidase 3, regulador dependente de actina associado à matriz relacionada a SWI/SNF do membro E 1-relacionado da subfamília de cromatina, Prostamida/prostaglandina F sintase, proteína ubiquitina ligase E3 TRIM4, membro 2 da subfamília MAGUK p55, proteína 1 de ligação a elemento a montante Far, dimetilnilina monooxigenase [formação de N-óxido] 4, Di-hidropirimidina desidrogenase [NADP(+)], proteína 20 associada à espermatogênese, proteína 6 dedo de zinco do tipo AN1, proteína 1 da família contendo domínio YTH, proteína 2 contendo o domínio SUN, proteína de ligação a cálcio

de 45 kDa, subunidade 6 do complexo integrador, homólogo da Proteína Lines 1, proteína 7 rica em prolina, proteína 2 contendo domínio MIZ de dedo de zinco, proteína 5 de ligação a RNA, fator de emenda 10 rico em serina/arginina, tetraspanina-4, metiltransferase NEP1 de subunidade pequena de RNA ribossomal, presenilina-2, prolil 3-hidroxilase 2, proteína quinase quinase quinase 1 ativada por mitógeno, proteína 121 contendo domínio em bobina espiral, fator 1 estimulador de osteoclasto, proteína ribossomal 39S L35, mitocondrial, proteína 1 semelhante a UDP-N-acetilhexosamina pirofosforilase, proteína de ligação a RNA 39, proteína AAED1 semelhante a tioredoxina, subunidade K do fator 3 de início da tradução eucariótica, homólogo da proteína timeless, proteína 6 contendo domínio BTB e dedo de zinco, membro 3 da subfamília A do cassete de ligação a ATP, Vinculina, proteína 1A associada a microtúbulo, proteína 2 de interação de C-Jun-amino-terminal quinase, Placofilina-2, proteína ribossomal 39S L34, mitocondrial, proteína Rab-27A relacionada a Ras, proteína serina/treonina quinase tousled-like 1, proteína S100-A4, Centriolina, repressor transcricional CTCF, membro 3 da subfamília A de Golgin, obliterador indutor de morte 1, enzima de desramificação de glicogênio, proteína transmembranar 181, proteína âncora de A-quinase 9, proteína ubiquitina ligase E3 MYLIP, subunidade alfa-2 da proteína G(i) de ligação a nucleotídeo guanina, Peptidil-prolil cis-trans isomerase FKBP4, Metaxina-1, proteína não caracterizada KIAA1143, homólogo desabilitado 2, Serina/treonina-quinase tousled-like 2, Antígeno de carcinoma de células escamosas reconhecido por células T 3, proteína 2 de macrófagos associada à resistência natural, tRNA dependente de S-adenosil-L-metionina 4-desmetilwiosina sintase, aminopeptidase sensível à puromicina, protocaderina gama-A11, subunidade ERF3A de ligação a fator GTP de liberação de cadeia de peptídeo eucariótico, protocaderina Fat 1, transportador de troca H(+)/Cl(-)7, prote-

ína dedo de zinco 407, Desmoplacina, proteína tipo Kelch 7, transportador de troca H(+)/Cl(-) 3, subunidade reguladora 3C de proteína fosfatase 1, receptor C da interleucina-17, membro 18 da família 22 transportadora de soluto, subunidade beta-1 da ATPase de transporte de sódio/potássio, membro 8 da subfamília B do cassete de ligação a ATP, mitocondrial, proteína 2 contendo domínio de sorbina e SH3, histidina-tRNA ligase, citoplasmática, ATPase 13A2 de transporte de cátions provável, miosina não convencional Ib, quinase 3 reguladora de afinidade de MAP/microtúbulo, NADH desidrogenase [ubiquinona] flavoproteína 2, mitocondrial, Ceramida sintase 5, Fator 1-beta intermediário de transcrição, Arginina-tRNA ligase, citoplasmática, proteína neurosecretora VGF, enzima de escapeamento de snoRNA U8, proteína secretora epididimária E1, subunidade alfa de fenilalanina-tRNA ligase, proteína dedo de zinco 536, fator de crescimento endotelial vascular A, proteína de escapeamento e exorribonuclease, nexina derivada de Glia, proteína 1 contendo domínio PITH, subunidade beta-3 do receptor de ácido gama-aminobutírico, desmetilase 3B específica de lisina, homólogo diáfano de proteína 2, homólogo de proteína de localização de proteínas nucleares 4, membro A3 da família 1 de aldeído desidrogenase, proteína 5 semelhante a Ubiquitina, proteína 5 contendo domínio BED de dedo de zinco, proteína 5 de ativação de Rho GTPase, não receptor de fosfatase tipo 1 de proteína tirosina, RNA helicase dependente de ATP DDX18, manutenção estrutural de proteína de cromossomos 2, proteína 1 relacionada à di-hidropirimidinase, homólogo da subunidade TOM20 do receptor de importação mitocondrial, fator 3 de ADP-ribosilação, proteína 26 contendo repetição WD, proteína quinase quinase quinase 3 ativada por mitógeno, proteína dedo de zinco 579, uridina fosforilase 1, proteína 1 associada à família MORF4, componente 1 do complexo de exocisto, queratina, citoesqueleto 10 tipo I, proteína ativadora de Rho GTPase 18, proteína seri-

na/treonina quinase de ponto de verificação mitótico BUB1, proteína transmembranar 131, Ceramida sintase 6, subunidade MIC25 do complexo MICOS, proteína ubiquitina ligase E3 RNF114, proteína da membrana associada a JNK1/MAPK8, proteína 14 contendo domínio de bobina espiral, proteína 2 de troca de nucleotídeo guanina inibida por Brefeldina A, componente do complexo do exossomo MTR3, proteína 4 dedo de zinco de domínio PR, proteína CutA, proteína 2-like da subunidade do complexo de partículas de proteína de tráfego, proteína 1 de ligação a MAP3K7 e quinase 1 ativada por TGF-beta, proteína 2 associada à quinase dependente de ciclina 2, homólogo de proteína Wings Apart-like, RNA helicase PRP16 dependente de ATP do fator de emenda pré-mRNA, proteína do canal de cálcio com dois poros 1, proteína de ligação a DNA/RNA KIN17, ligação 1 à ribonucleoproteína PTB, proteína 1 de ligação a elemento regulador de esterol, fator 4 de montagem do subcomplexo alfa de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, coativador de receptor nucleares rico em prolina 2, proteína dedo de zinco 526, proteína Wiz, proteína dedo PHD 23, homólogo de carboximetilenobutenolidase, subunidade reguladora 15B da proteína fosfatase 1, proteína semelhante a PIP5K1A e PSMD4 putativa, proteína acil tioesterase 1, alfa-1,2-manosiltransferase ALG9, proteína 10 contendo domínio de repetição de anquirina, proteína de transporte de vesícula SEC20, proteína de domínio funcional triplo, inositol hexacisfosfato e difosfosinositol-pentacisfosfato-quinase 1, RNA helicase DDX10 dependente de ATP provável, proteína dedo de zinco 292, Proteína contendo domínio de homologia de calponina e repetição rica em leucina 3, Proteína de ligação a cálcio 39, Proteína de membrana integral pequena 15, Proteína fosfatase 1A, RNA helicase dependente de ATP DHX29, Manutenção estrutural de proteína de cromossomos 6, Caldesmon, correpessor REST 1, proteína semelhante à calmodulina 4, proteína contendo repetição WD/F-box 5, Proteína de ligação a RNA

de dedo de zinco, L-aminoadipato-semialdeído desidrogenase-fosfopanteteinil transferase, Hom s 5, Harmonina, proteína 1 associada a tRNA selenocisteína 1, Proteína associada à classificação de proteína vacuolar 35, Argininossuccinato sintase, Proteína de ligação a RNA 3, proteína ribossomal 40S S6, Miosina-11, Anidrase carbônica 12, Miosina-10, Fosfatase 2 pequena de polipeptídeo A de RNA polimerase II do domínio de terminal carboxi, Cotransportador de bicarbonato de sódio eletrogênico 1, Receptor do fator de crescimento epidérmico, proteína ribossomal 39S L49, mitocondrial, Membro 1 da família CAST/interação ELKS/Rab6, Estaterina, RNA helicase dependente de ATP DDX1, 6-fosfofruto-2-quinase/frutose-2,6-bisfosfatase 3, Proteína semelhante à formina 3, Proteína do complexo alongador 2, Prostaglandina G/H sintase 1, DNA helicase dependente de ATP Q5, Proteína nucleolar 10, Proteína 1 semelhante à tioredoxina, Variante 3 de translocação de ETS, Actina, músculo alfa esquelético, Subunidade 3 do complexo NSL regulador de KAT8, Proteína de transporte de aminoácido básico e neutro rBAT, Proteína relacionada a miotubularina 2, Glutathione S-transferase Mu 4, Proteína de ligação à proteína 2 semelhante a fator de ribosilação de ADP, Proteína de interação de Aquinase 1, Nexina de classificação-7, Proteína serina quinase ATM, Poli [ADP-ribose] polimerase, Componente 1 do canal de íons mecanossensíveis do tipo Piezo, proteína associada à resistência multidroga 1, gama-glutamilciclotransferase específica de glutathione 1, metaloelastase de macrófago, proteína 1 contendo domínio SURP e G-patch, proteína de íntron 22 de Fator VIII, Sacsina, Receptor 1 contendo domínio de discoidina epitelial, proteína semelhante a homólogo de Pseudouridilato sintase 7, proteína relacionada a La 1, Adenilato quinase 2, mitocondrial, Proteína de interação com ATR, Proteína transmembranar 41B, Proteína SZT2, membro 2 da subfamília V de canal de cátion potencial de receptor transiente, Translocador de Fosfatidil-

colina ABCB4, Proteína de ativação de Ras GTPase IQGAP2, DNA helicase F-box 1, molécula inibidora apoptótica Fas 1, Proteína 2 de ligação ao fator 2 regulador de interferon, proteína serina/treonina quinase inativa VRK3, proteína 3 relacionada a fator de necrose tumoral de Complemento C1q, proteína contendo domínio de bobina em espiral 106, Proteína 1 de domínio contendo antígeno celular senescente e LIM, Cadeia alfa de fibrinogênio, Citospina-B, subunidade RPC7 de RNA polimerase III direcionada a DNA, Regulador de transcritos antisentido 1, Queratina, epidérmica de citoesqueleto 2 do tipo II, proteína associada a Gem 4, Histona-lisina N-metiltransferase ASH1L, proteína 4 dedo de zinco tipo CW da família MORC, proteína de ligação a terminal C 2, Proteína rica em prolina salivar básica 2, Fosfoproteína rica em prolina ácida salivar 1/2, Histona chaperona ASF1A, Beclina-1, Proteína semelhante a metiltransferase putativa 15P1, Proteína relacionada a receptor de benzodiazepina periférico putativo, Proteína FAM216A, subunidade beta do complexo AP-2, proteína 1 contendo domínio de dedo RING e PHD, proteína ubiquitina ligase E3 TRAF7, proteína 3 de canal seletivo de ânion dependente de tensão, proteína contendo repetição WD/F-box 11, Proteína O-GlcNAcase, Cofator de dobragem de tubulina B, subunidade 1 do complexo cointegrador de sinal de ativação 1, proteína de ligação do trato de polipirimidina 2, exonuclease de manutenção do genoma mitocondrial 1, proteína 2 tipo 1 de ligação a NEDD4, proteína 38 contendo domínio BTB e dedo de zinco, homólogo 3 de proteína sel-1, Repressor de homólogo MAF1 de transcrição de RNA polimerase III, Proteína núcleo Versican, Histona-lisina N-metiltransferase 2E, proteína contendo domínio PAS endotelial 1, Histona-lisina N-metiltransferase NSD2, proteína tipo amiloide 2, subunidade 4 do fator de início da transcrição TFIID, proteína rica em cisteína e histidina 1, proteína semelhante à formina 2, homólogo de componente de processoma da subunidade pequena KRR1, isoforma

3 da subunidade a de 116 kDa de ATPase de prótons tipo V, Dimeclina, Histona desacetilase 4, portador de soluto família 2, membro transportador de glicose facilitado 1, Tripeptidil-peptidase 2, proteína transportadora de açúcar-UDP provável SLC35A5, provável RNA helicase dependente de ATP tipo DDX60, Cistatina-A, subunidade de 65 kDa de fator de emenda U2AF, protease sítio-1 do fator de transcrição ligado à membrana, proteína contendo domínio UBX 4, proteína semelhante à quinesina KIF11, proteína contendo domínio FAST quinase 2, proteína 2 contendo domínio LEM, Galectina-3, membro 6 da família 12 de portador de soluto, proteína 3 de interação com proteína de 19 kDa de BCL2/adenovírus E1B, isoforma de subunidade gama reguladora de 56 kDa de proteína serina/treonina fosfatase 2A, proteína da síndrome de Bardet-Biedl 4, membro 4 da família do receptor de progestina e adipoQ, proteína ribossomal 40S S23, proteína de membrana peroxissomal PMP34, Proteína relacionada à doença renal policística e receptor para geleia de ovo, Proteína Red, Proteína KHNYN, proteína ribossomal 40S S15, metiltransferase putativa NSUN6, componente de complexo corepressor de Sin3 Histona desacetilase SDS3, Proteína S100-A10, antígeno associado a melanoma D4, proteína quinase dependente de cálcio/calmodulina tipo IV, proteína ubiquitina ligase E3 RNF19B, Girdina, Testina, regulador de membro 1 da subfamília B de cromatina dependente de actina associada à matriz relacionada a SWI/SNF, proteína de absorção de cálcio 2, mitocondrial, proteína de repetição de tetratricopeptídeo 25, Proteína de inibidor de crescimento 5, homólogo de Son de sevenless 2, proteína de membrana integral de rede Trans-Golgi 2, proteína de ligação a mRNA 3 do fator 2 de crescimento semelhante à insulina, fator de transcrição SOX-8, Proteína serina/treonina quinase DCLK2, membro 5 da subfamília A de Golgin, membro 13 da família de domínio TBC1, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DR beta 5, proteína

SUMO-ligase E3 CBX4, proteína MUM1 contendo domínio PWWP, Proteína transmembranar induzida por interferon 2, DNA polimerase capa, Metionina sintase, regulador dependente de actina associado à matriz relacionada a SWI/SNF de subfamília A de cromatina contendo DEAD/H box 1, homólogo de proteína de translocação SEC63, proteína Y-like de cromodomínio, Procolágeno-lisina,2-oxoglutarato 5-dioxigenase 2, Proteína somente F-box 28, Proteína contendo motivo tripartido 34, tubulina-tirosina ligase, DNA topoisomerase 3-beta-1, proteína da síndrome de Hermansky-Pudlak 3, DNA glicosilase de timina específica de incompatibilidade G/T, proteína beta-like de transducina 3, regulador negativo de espécies oxigênio-reativas, regulador 2 de chaperona molecular da família BAG, ativador de gangliosídeo GM2, Proteína de ligação a RNA 12B, Beta-galactosídeo alfa-2,6-sialiltransferase 1, subunidade de dinactina 5, Xaa-Pro-Lys N-metiltransferase N-terminal 1, proteína de ligação a Ran 9, proteína ubiquitina ligase E3 RNF216, proteína 5 contendo domínio SET, proteína contendo repetição WD/F-box 7, proteína de ligação a TRIO e F-actina, membro 2 da família A contendo domínio de homologia a plectrina, proteína beta-actina tipo 2, estimulador de proteína de genes interferon, proteína IGHV4OR15-8 contendo domínio de imunoglobulina e V-set putativo, região V-I de cadeia Ig capa HK102, Araquidonato 5-lipoxigenase, Proteína contendo motivo SURP associado a snRNP U2, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia A-3 alfa, proteína do complexo de poros nucleares Nup50, proteína do gene 6B contendo repetição de trinucleotídeo, proteína 2 de quatro e meio domínios LIM, proteína dissulfeto-isomerase, homólogo de proteína 3 de cabeça e raio radial, cadeia de colágeno alfa-3(VI), homólogo de sinaptobrevina YKT6, Proteína relacionada à miotubularina 6, Polipeptídeo N-acetilgalactosaminiltransferase 2, subunidade 5B de Citocromo c oxidase, mitocondrial, Dol-P-Man:Man(7)GlcNAc(2)-PP-Dol alfa-1,6-

manosiltransferase, Serglicina, UDP-ácido glucurônico descarboxilase 1, Integrina beta-2, proteína contendo domínio associado a forkhead 1, proteína dedo de zinco 36, C3H1 type-like 2, proteína do canal intracelular de cloreto 6, subunidade não catalítica de ativação de GTPase de Rab3, proteína de ligação a guanilato 4, homólogo de proteína de controle da divisão celular 42, proteína ribossomal 40S tipo S27, Septina-9, Macrosialina, Proteína serina/treonina quinase RIO1, proteína 1 do fator A de alongamento de transcrição, proteína transmembranar 14A, homólogo de proteína nepro, Torsina-4A, Proteína CEBPZOS, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia B-57 alfa, M-Ras de proteína relacionada a Ras, subunidade delta 2 de DNA polimerase, proteína dedo de zinco 343, fator de ribosilação de ADP 6, Discoi-dina, proteína 2 contendo domínio CUB e LCCL, desoxihipusina sintase, Lisofosfolipídio aciltransferase 5, subunidade 1 de proteína de ligação a cap nuclear, proteína ribossomal 40S S27, Serpina H1, proteína de repetição de tetratricopeptídeo 30A, proteína âncora de A-quinase 8-like, proteína relacionada à actina 3, Inositol-tetracisfosfato 1-quinase, proteína alfa de adaptador de quinase relacionado a STE20, Grancalcina, repressor transcricional p66-beta, cadeia pesada de citocromo b-245, Lanosterol sintase, subunidade 12A reguladora de proteína fosfatase 1, Proteína FAM168A, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DRB1-16 beta, Rotatina, Histona H2A tipo 1-B/E, proteína like rica em ácido glutâmico de ligação a somínio SH3, proteína 3 de interação com fosfoinositídeo de domínio de repetição WD, demetilase específica de lisina 6B, Poli [ADP-ribose] polimerase 8, homólogo de Proteína de transporte Intraflagelar 25, Histona-lisina N-metiltransferase setd3, fator 12 de troca de nucleotídeo Rho guanina, homólogo de proteína do ciclo de divisão celular 16, metalo-proteinase de zinco dependente de ATP YME1L1, Ubiquitina tioesterase OTUB1, Proteína contendo Homeobox 1, Proteína FAM162A, prote-

ina tipo A2 de fosfolipase secretora do grupo XIIB, proteína 2 de ligação a domínio SH3, 14-3-3 proteína eta, proteína N-terminal CTTNBP2, Claspina, fator de ribosilação de ADP 4, subunidade beta de Geranilgeranil transferase tipo-1, Galectina-2, homólogo de CAAX prenil protease 1, Fosfolipase D1, subunidade RPC4 de RNA polimerase III direcionado a DNA, proteína serina/treonina quinase MARK2, parceiro 2 da oncogene de FGFR1, cadeia pesada de antígeno de superfície celular 4F2, proteína 8 contendo bromodomínio, transportador de coenzima A mitocondrial SLC25A42, uridililtransferase 7 terminal, Hicina, subunidade catalítica da proteína serina/treonina fosfatase 2B isoforma beta, fator de transcrição SOX-9, proteína 6 repetição de F-box/LRR, proteína 1 de receptor de adiponectina, proteína ribossomal S6 quinase beta-1, proteína dedo de zinco 655, aminopeptidase NPEPL1 provável, subunidade 1 da proteína dolichil-difosfo-oligosacarídeo glicosiltransferase, subunidade gama do fator de transcrição nuclear Y, fator de transcrição 2 de COUP, proteína 1 de ligação cromodomínio-helicase-DNA, glicogênio fosforilase, forma, proteína 23 contendo domínio disintegrina e metaloproteinase, fator I de crescimento tipo insulina, protease 2 específica de sentrina, actina, músculo cardíaco alfa 1, fator 1 de indução de apoptose, mitocondrial, homólogo de proteína denticle, aTPase 2 de cálcio do retículo sarcoplasmático/endoplasmático, proteína 3 de ligação cromodomínio-helicase-DNA, histona-lisina N-metiltransferase EHMT1, subunidade 6 de mediador de transcrição de RNA polimerase II, subunidade BAP18 dos complexos de cromatina, subunidade 16 do complexo de promoção de anáfase, complexo de exocisto componente 6, subunidade NUS1 do complexo de dehidrodolichil difosfato sintase, proteína 27 de repetição tetratricopeptídeo, subunidade RPB11-b2 de RNA polimerase II direcionado a DNA, tensina-1, queratina, citosqueleto 19 tipo I, proteína UPF0568 C14orf166, ativador de morfogênese 1 associado a desnive-

lamento, Tiopurina S-metiltransferase, Tuftelina, proteína 9A relacionada a autofagia, subunidade C de repetição de anquirina reguladora de proteína serina/treonina fosfatase 6, proteína 41 de repetição rica em leucina, proteína 50A transmembranar, subunidade 4 do complexo da proteína de ativação de snRNA, galectina-8, membro 1 da família da proteína de interação WAS/WASL, subunidade C2 do complexo ATP sintase F(0), mitocondrial, proteína 1 contendo domínio MIT, proteína 28S ribossomal S24, mitocondrial, glicina-tRNA ligase, Ubiquitina-proteína ligase E3A, polinucleotídeo bifuncional fosfatase/quinase, proteína serina/treonina quinase PLK2, carboxil-terminal hidrolase 16 de ubiquitina, proteína de transferência de colesterol éster, inibidor 1Rho de dissociação de GDP, proteína 19 de repetição F-box/LRR, subunidade alfa de interleucina-12, membro 1 da superfamília 9 do receptor de fator de necrose tumoral, 2'-deoxinucleosídeo 5'-fosfato N-hidrolase 1, subunidade 15A reguladora de proteína fosfatase 1, proteína transmembranar 140, proteína de transcrição 4 indutível de dano ao DNA, proteína 28 de repetição de tetratricopeptídeo, beta-2-sintrofina, Jouberin, ribose-fosfato pirofosfoquinase 1, Proteína tirosina quinase 7 inativa, proteína LYRIC, antígeno de histocompatibilidade de class I HLA, cadeia alfa G, adaptador transcricional 2-alfa, antígeno de diferenciação nuclear de célula mielóide, integrina beta-1, Membro 43 da família 25 de veículo soluto, transportador de UDP-N-acetilglucosamina, proteína dedo de zinco 573, Enzima de conjugação de ubiquitina E2 E1, todos-trans-retinol 13,14-reductase, subunidade gama-1 de laminina, proteína 1 contendo bromodomínio e repetição de WD, RNA helicase dependente de ATP DDX51, purina 5'-nucleotidase citosólico, elemento regulatório de esterol-clivagem de proteína de ligação-proteína de ativação, tankirase-1, proteína dedo de zinco 609, indutor de fosfatase 2 de fase M, proteína não caracterizada C8orf59, homólogo de transporte de proteína 27 intraflagelar, motivo de ligação de

RNA, proteína 2 de interação de filamento simples, proteína 1 associada a quinase de fase S, proteína 1 de processo de fissura mitocondrial, homólogo de proteína SHQ1, Carboxipeptidase Q, proteína serina/treonina quinase 10, Cardiolipina sintase (CMP-formação), proteína 1 rica em glutamina/lisina reguladora de emenda, Membro 7 da subfamília A do cassete de ligação a ATP, proteína 1 contendo domínio B rica em AT interativa, subunidade beta-3 de aTPase de transporte de sódio/potássio, proteína 214 de dedo RING, UDP-glucuronosiltransferase 1-10, proteína 2 de ligação a GTP desenvolvimentalmente regulada, fator de transcrição Maf, proteína serina/treonina quinase 35, proteína 2 contendo domínio GRIP e espiral enrolado, subunidade de 90 kDa de fator de transcrição IIIB, subunidade 6L de 65 kDa de fator associado a fator associado a RNA polimerase II p300/CBP tipo TAF6, subunidade B de repetição de anquirina reguladora de proteína serina/treonina fosfatase 6, proteína 27 contendo domínio de repetição de anquirina, proteína dedo de zinco 148, proteína 1 contendo repetição de WD rica em glutamato, proteína tipo quinase contendo domínio TBC, Intensificador de proteína 4 de decapagem de mRNA, proteína 1 tipo quinona oxidoreductase, subunidade 2 de fator TFIID de iniciação de transcrição, subunidade beta de beta-hexosaminidase, proteína transmembranar 234, proteína ribossomal 28S S29, mitocondrial, proteína 1 contendo domínio CAS1, carboxil-terminal hidrolase 4 de ubiquitina, subunidade 3 do complexo 1 de organelas relacionadas à biogênese de lisossomos, proteína 1 de repetição de anquirina contendo domínio 1, proteína 2 dedo de zinco e homeoboxes, Fator de crescimento derivado de hepatoma, antígeno 2 de câncer/testículos, Histona deacetilase 6, subunidade 7 do complexo de golgi oligomérico conservado, estriatina-4, proteína de transporte de tricarboxilato, mitocondrial, subunidade 2 de fator de transcrição IIF geral, RNA desmetilase ALKBH5, fosfatidilinositida fosfatase SAC2, subunidade Sen34 de en-

donuclease de emenda de tRNA, membro 2 da família da proteína de interação de WAS/WASL, protocaderina gama-C3, proteína tipo 1 da proteína básica de espermátide circular, alfa-manosidase 2C1, fator de transcrição p65, Serina protease 23, fator de emenda, rico em arginina/serina 15, esterase direcionada a neuropatia, cadeia epsilon de tubulina, subunidade MIC13 do complexo MICOS, proteína 1 contendo domínio de endonuclease, proteína 4 de transporte de fosfato dependente de sódio, proteína de DeUbiquitinação VCIP135, Substrato de interação de quinase Dde 220 kDa, subunidade 12A de corpo multicilíar, ribonucleoproteína tipo D heterogênea nuclear, Gama-aducina, Fator de permuta de nucleotídeo SIL1, proteína FAM76B, proteína 1 do aparelho mitótico nuclear, Isoaspartil peptidase/L-asparaginase, homólogo de proteína 2 cromobox, proteína 97 associada a Cilia- e flagella, proteína 1 de ligação Heme, proteína tipo 1 2 SCY, proteína E3 Ubiquitina ligase RNF123, fator 1 de terminação de transcrição, subunidade 4 do complexo de COP9 signalosome, subunidade kDa de peptídeo UDP-N-acetilglucosamina N-acetilglucosaminiltransferase 110, subunidade 2 do complexo de golgi oligomérico conservado, proteína 2 quinase associada a Rho, proteína não caracterizada C1orf43, proteína FAM179B, proteína 1 de ligação de elemento responsivo de AMP cíclico, enzima de conversão de endotelina 1, proteína 1 de interação Torsina-1A, membro 1 da subfamília E do cassete de de ligação a ATP, 5'-3' exoribonuclease 1, proteína associada a gene MAX, homólogo de proteína MAK16, arf-GAP com domínio Rho-GAP, proteína 3 contendo repetição de ANK e domínio PH, desmetilase 5B específica de lisina, proteína de partícula de reconhecimento de sinal 9 kDa, membro 16 da subfamília C de homólogo DnaJ, proteína 1 CSC tipo 1, proteína 39S ribossomal L38, mitocondrial, membro 2 da subfamília A Golgin, N-alfa-acetiltransferase 25, subunidade auxiliar NatB, proteína 2 tipo ribosilação de ADP, proteína Asterix, homólogo 1 Dapper, prote-

ína transmembranar 64, Fator de transcrição EB, transportador de magnésio NIPA2, membro 8 da subfamília C de homólogo DnaJ, protease de sítio-2 de fator de transcrição ligado a membrana, proteína 1 espiral enrolado contendo domínio 34, Kinurenina 3-mono-oxigenase, peptidil-prolil cis-trans isomerase F, mitocondrial, proteína contendo domínio GH3, membro 1 da família AF4/FMR2, subunidade 9 do complexo de partícula de proteína de tráfego, Proteína 1 de homólogo da Calcineurina B, poli(ADP-ribose) glicohidrolase ARH3, fator 2 nuclear de interação de TERF1, subunidade 2 de pré-desdobramento, homólogo 1 de pumilio, arf-GAP com domínio SH3, proteína 2 contendo repetição de ANK e domínio PH, proteína CMSS1, proteína 2 tipo beta-lactamase, proteína alfa tipo ERO1, proteína SLX4IP, homólogo de proteína 8 associado a classificação de proteína vacuolar, Proteína dedo RING 145, inositol 1,4,5-trisfosfato 5-fosfatase Tipo II, homólogo de proteína 1 de transformação posterior e anterior transmembranar, subunidade A de glutamyl-tRNA(Gln) amidotransferase, mitocondrial, ciclina-D2 específica de G1/S, fator 1 de terminação de transcrição, mitocondrial, esterol 26-hidroxilase, mitocondrial, proteína 1 contendo domínio alfa/beta hidrolase 7C, proteína 10 dedo pHD, proteína serina/treonina quinase relacionada a SNF-, subunidade tipo 1 de fator de iniciação de transcrição TFIID, Shootin-1, receptor de glucocorticoide, histona H2A deUbiquitinase MYSM1, antígeno CD9, ligante de ciclofilina de modulação de sinal de cálcio, subunidade 6 do subcomplexo NADH dehidrogenase [ubiquinona] 1 beta, tirosil-DNA fosfodiesterase 2, ribonucleoproteína 60 kDa SS-A/Ro, enzima de degradação de insulina, 5'-nucleotidase citosólica 3A, mediador de subunidade 26 de transcrição de RNA polimerase II, proteína ribossomal S6 quinase alfa-3, DNA polimerase eta, glicilpeptídeo N-tetradecanoiltransferase 1, subunidade RPABC1 de RNA polimerases I, II, e III direcionado a DNA, subunidade LRRC8D de canal de ânion regulado por volume, peptí-

deo-N(4)-(N-acetil-beta-glucosaminil)asparagina amidase, subunidade beta-1 de proteína de ligação GA, formina-2 invertida, proteína de ligação a oxiesterol, hidroperóxido glutathione peroxidase de fosfolípido, mitocondrial, subunidade B de fator 1 de montagem de cromatina, proteína de choque térmico putativa HSP 90-alfa A5, isoforma gama da subunidade catalítica de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinase, proteína 4 de ativação de Rho GTPase, proteína 47 contendo repetição de WD, carboxil-terminal hidrolase FAF-X de Ubiquitina provável, aminopeptidase 1 de retículo endoplasmático, proteína 1 contendo repetição de HEAT, fosfodiesterase 4B 3',5'-cíclica específica de cAMP, proteína de interação de proteína serina/treonina quinase 11, atlastina-3, Glicerol-3-fosfato aciltransferase 4, sintase de coenzima A bifuncional, arginil aminopeptidase tipo 1, membro A da família 32 de fosfoproteína nuclear rico em leucina ácida, manosil-oligossacarídeo glucosidase, rRNA metiltransferase 1, mitocondrial, subunidade Sen15 de endonuclease de emenda de tRNA, permutador Ecto-NOX dissulfeto-tiol 1, proteína dedo de zinco 662, Glutamina-fructose-6-fosfato aminotransferase [isomerização] 2, fator de transcrição intermediário 1-alfa, nicotinato fosforibosiltransferase, 5-aminolevulinato sintase, não específico, mitocondrial, proteína actina de ligação a anilina, deoxirribonuclease TATDN3 putativa, proteína 61 contendo repetição de WD, proteína SCAF8, proteína 2MKL/tipo miocardina, fator associado a canal TRPM8 2, acompanhante de mTOR insensível à rapamicina, membro 2 de grupo C da subfamília 2 do receptor Nuclear, lisofosfolípido aciltransferase 7, fator de montagem de complexo I TIMMDC1, mitocondrial, proteína KATNB1 tipo 1, RNA helicase DHX30 dependente de ATP putativo, proteína 12 de ligação a RNA, proteína transmembranar 214, proteína de dedo PHD 3, subunidade 5 do complexo signalosome COP9, transportador de aminoácido neutro A, subunidade beta-1 do complexo AP-5, proteína tipo quinase de proteína contendo domínio

pX, proteína tipo anidrase 5B carbônica inativa putativa, proteína 4 de membrana integrante pequena, proteína de reparo 1A reticulada DNA, homólogo 2 mães versus decapentaplégico, proteína tipo TIP41, retinol desidrogenase 10, proteína 1 tipo transcrição abundante de hipocampo, N-acetiltransferase 9, ativador de MOB quinase 3A, proteína YY1 repressora transcricional, proteína 6 tipo Kelch, sintase escaleno, N-alfa-acetiltransferase 38, subunidade auxiliar de NatC, dedicador de proteína 2 citocinese, proteína E3 ubiquitina ligase TRIM11, adenosina deaminase 1 específica de tRNA, proteína transmembranar 248, proteína E3 ubiquitina ligase RNF167, proteína não caracterizada C20orf196, proteína policombo EED, complexo exossomo de componente RRP46, proteína 11 tipo Kelch, membro I da família de domínio de anquirina pO-TE, proteína homeobox neuroprotetora dependente de atividade, inibidor ID-4 de proteína de ligação a DNA, Secernina-2, fator de transcrição Elf-1 relacionado a ETS, poli [ADP-ribose] polimerase induzível por TCDD, proteína 2G4 associada a proliferação, proteína 1 contendo domínio NudC, proteína 2B contendo domínio AAA da família ATPase, proteína 3 dedos de zinco e homeoboxes, metilmalonil-CoA mutase, mitocondrial, proteína RRNAD1, proteína de ativação de fosfolipase A-2, glicerol-3-fosfato aciltransferase 3, proteína FAM122B, proteína não caracterizada KIAA1109, fenilalanina-tRNA ligase, mitocondrial, isoforma alfa de subunidade catalítica de proteína serina/treonina fosfatase 2B, proteína 11 contendo domínio de tioredoxina, proteína associada a câncer de bexiga, proteína de cofator membranar, fator nuclear de células T ativadas, citoplasmático 2, proteína de gene 8 candidato de região cromossomal da síndrome Smith-Magenis, fator 3 tipo Krueppel, substrato 1 de enzima CDK5 e ABL1, proteína 40S ribossomal S14, fosfatidilinositol 4-fosfato 5-quinase tipo-1 beta, quinase 16 dependente de ciclina, ribonucleoproteína contendo domínio SAP, proteína NDRG1, homólogo 1 da família de proteína WAS, fator 4 de inter-

feron regulatório, DNA/RNA polimerase mu direcionado a DNA, proteína 6A tipo actina, dedicador de proteína 4 de citocinese, homólogo de proteína furry, proteína RIF1 associada a telômero, proteína 1 contendo domínio de associação Ras, citocromo P450 2J2, homólogo de proteína scribble, fator de crescimento tipo EGF de ligação a proheparina, tioéster hidrolase de coenzima A acil citosólico, subunidade SA-1 de cohesina, miomegalina, ttwinfilina-1, molécula de interação estromal 1, proteína 11 associada a RNA nucleolar pequena U3 provável, proteína E associada a centrômero, proteína dedo de zinco contendo domínio C3H1, proteína D1 contendo domínio EF-hand, queratina, citoesqueleto 8 tipo II, proteína PEG10 derivada de retrotransposon, dependente de ciclina quinase 2, proteína 11 contendo domínio UBX, proteína 3 tipo pecanex, fator 3 de permuta de nucleotídeo guanina Rho, proteína 4C tipo fator de ribosilação de ADP, proteína BOP1 de biogênese de ribossoma, proteína 2 contendo motivo KDEL, manutenção estrutural de proteína 5 de cromossomas, proteína 4B relacionada a La, ceramidase ácida, montagem de proteasoma chaperona 1, radixina, proteína de ligação 5 de retinoblastoma, proteína N2 box Forkhead, homólogo de proteína UTP23 de processamento de rRNA, fosfoproteína 2 associada a quinase Src, subunidade LRRC8C de canal de ânion regulado por volume, membro 9 da família acil-CoA dehidrogenase, mitocondrial, Beta-sinucleína, proteína curta espiral enrolado, cadeia de colágeno alfa-2(VI), ubinucleína-2, proteína associada a vesícula de plasmalema, mitofusina-2, proteína 20 membrana pequena integrante, molécula de interação estromal 2, treonilcarbamoiladenosina tRNA metiltio-transferase, proteína de ligação de NSF alfa-solúvel, proteína E3 ubiquitina ligase UBR7 putativa, ativador 1 de ATM associado a BRCA1, fosfolipase A2 secretora de grupo XIIA, fator de transcrição 20, membro 4 da subfamília K do canal de potássio, isoform alfa de caseína quinase I, proteína C6orf89 ativada por receptor de bombesina, proteí-

na CASK da membrana plasmática periférica, proteína PRCC rica em prolina, proteína serina/treonina quinase SIK2, fator 1 de célula hospedeira, proteína 4 intensificadora tipo transducina, subunidade 6 do complexo 1 de organelas relacionadas à biogênese de lisossomos, subunidade QTRTD1 de queuina tRNA-ribosiltransferase, proteína de ligação a RNA 33, proteína 59 contendo repetição rica em leucina, fator de transcrição Sp3, fator 4A-III de iniciação eucariótica, proteína E3 ubiquitina ligase RNF181, mediador de subunidade 7 de transcrição de RNA polimerase II, fator de alongamento de transcrição SPT4, proteína homeobox TGIF2, carnitina O-palmitoiltransferase 1, isoforma de fígado, fosfodiesterase B 3',5'-cíclica inibida por cGMP, proteína 3 de interação delta polimerase, fator de transcrição 2 relacionado a Runt, proteína 3 contendo domínio THUMP, serpina B6, interleucina-32, transportador 1 de aminoácido neutro acoplado a sódio, nucleosídeo difosfato quinase A, citocroma b, proteína putativa não caracterizada ZNF436-AS1, beta-1-sintrofina, proteína 2A de organização do eixo mitótico, inibidor 1 de proteína quinase II dependente de cálcio/calmodulina, Necdina, proteína 8 contendo domínio FERM, isoforma beta da subunidade catalítica de proteína serina/treonina fosfatase 2A, fator de transcrição 4, proteína 4 de transformação de SHC, dedicator de proteína 8 citocinese, proteína 54 contendo domínio de repetição de anquirina, fator de transcrição jun-B, homólogo de proteína 2 de triptofano periódico, proteína C16orf58 da família RUS1, pterina-4-alfa-carbinolamina desidratase, não-receptor tipo 13 de proteína tirosina fosfatase, proteína 5 de canal intracelular de cloreto, proteína 1 tipo proteína 20 de dedo PHD, proteína membranar de eritrócito 55 kDa, proteína 4 de repetição de tetratricopeptídeo, homólogo 1 de roundabout, NSUN3 metiltransferase putativa, receptor 9 tipo Toll, proteína E3 ubiquitina ligase DTX3L, arf-GAP com domínio SH3, proteína 1 contendo domínio de repetição de ANK e PH, proteína adaptadora re-

lacionada a GRB2, fructosamina-3-quinase, fator modulatório de elemento TATA, autoantígeno Sp-100 nuclear, membro 3 da família 41 veículo soluto, proteína ASXL2 putativa grupo polcomb, proteína ZGRF1, proteína 5 contendo domínio emp24 transmembranar, proteína E3 ubiquitina ligase RNF31, proteína 29 associada a receptor de célula B, mRNA cap guanina-N7 metiltransferase, Uromodulina, CD24 transdutor de sinal, integrina alfa-6, modulador essencial NF-capa-B, proteína KIFC1 tipo kinesina, proteína 16 associada à maquinaria de tradução, valina-tRNA ligase, proteína 9 contendo domínio COMM, proteína ribossomal S21 28S, mitocondrial, kalirina, regulador negativo de receptor de prostaglandina F2, proteína 2 contendo domínio BTB/POZ, Dol-P-Man:Man(5)GlcNAc(2)-PP-Dol alfa-1,3-manosiltransferase, tRNA-di-hidrouridina(20) sintase tipo [NAD(P)+]-, proteína 6 de locus surfeit, proteína 19 de ativação de GTPase Rho, fator de iniciação de tradução eucariótico 4E, quimiocina de motivo C-X-C quimiocina14, proteína 1 engulfment e motilidade celular, cadeia de colágeno alfa-1(XVIII), proteína 2 contendo domínio de isochorismatase, subunidade gama-2 de coatômero, subunidade RPC1 de RNA polimerase III direcionado a DNA, kazrina, proteína de ligação a sinaptojanina-2, proteína centrossomal de 85 kDa, proteína transmembranar 69, enzima de desconexão do lariet, proteína 2 de modificação de atividade de receptor, proteína 32 F-box apenas, proteína 4 tipo vestigial de cofator detranscrição, proteína 1 de ligação de domínio SH3, epsina-2, proteína quinase 3 ativada, por mitógeno, proteína do complexo regulador LAMTOR2, proteína quinase 9 ativada por mitógeno, proteína associada à membrana plasmática do adipócito, [dehidrogenase [acetil-transferring]]-fosfatase 1 de piruvato, mitocondrial, proteína ribossomal 28S S12, mitocondrial, proteína 1 contendo domínio de repetição de WD e FYVE, proteína dissulfeto-isomerase A4, proteína DEPP, transportador de peptídeo de antígeno 2, proteína 1 efetora pequena de

CDC42, quinase 13 dependente de ciclina, subunidade MIC10 do complexo MICOS, nicastrina, proteína FAM73A, subunidade C de subcomponente C1q de complemento, proteína S7 ribossomal 28S, mitocondrial, proteína serina/treonina quinase TAO1, proteína 3 de ativação de GTPase Ras, proteína LDOC1L, 10-formiltetrahidrofolato dehidrogenase citosólico, smotelina, proteína 5 de ligação de domínio WW, fosfatidilinositida fosfatase SAC1, proteína L3 ribossomal 39S, mitocondrial, inositol-trisfosfato 3-quinase B, proteína membrana integral 7 de banda de eritrócito, membro E1 da família 35 de veículo soluto, rRNA (citosina(4447)-C(5))-metiltransferase provável 28S, proteína de ligação 3 Y-box, proteína 1 rica em prolina-, ácido glutâmico- e leucina, proteína de ligação 3 HCLS1, carboxil-terminal hidrolase 37 de ubiquitina, proteína-L-isoaspartato(D-aspartate) O-metiltransferase, ativador transcricional Myb, proteína associada e microcefalia tipo eixo anormal, exportina-4, GMP reductase 1, antígeno 7 associado a espermatozoide, proteína tirosina quinase Fer, coronina-1B, membro B da família 32 de fosfoproteína nuclear rica em leucina ácida, membro 5 da família Schlafen, atacante de eritroblasto de macrófago, histona acetiltransferase KAT2A, proteína de verificação de montagem de eixo mitótico MAD2B, proteína 1 de instabilidade de genoma mediada por RecQ, proliferação celular de regulador ascendente, difosfato quinase de nucleosídeo, proteína de ligação de promotor de C-myc, transportador de ânion de molibdato, subunidade 5 do complexo integrator, proteína de 170 kDa centrossomal, proteína CASC5, eprina-A4, proteína 1 de ligação de supressor de tumor p53, fator 1 associada a ATPase proteossomal, gefirina, helicase SKI2W, membro 2 da família G contendo domínio de homologia de pleckstrina, receptor R3 de proteína serina/treonina quinase, subunidade mu-1 do complexo AP-5, membro 1 do grupo D da subfamília 1 de receptor nuclear, membro 2 da subfamília B de homólogo DnaJ, merlin, ashwin, proteína transmembranar

176A, proteína 2 tipo sinaptotagmina, proteína serina/treonina quinase RIO2, subunidade beta-1 do complexo AP-3, proteína O1 forkhead box, proteína STON1-GTF2A1L, desmetilase 7A específica de lisina, proteína 2 tipo C de fosfolipase inativa, fator de transcrição MafG, proteína TBRG4, nesprina-1, 1,4,5-trisfosfato de inositol 5-fosfatase tipo I, homólogo 3 de discos largos, ácido graxo de cadeia longa CoA ligase 5, subunidade 1 do complexo de partícula de proteína de tráfego, proteína específica de bromodomínio de testículos, proteína de ligação 3 de proteína 1 de heterocromatina, histona H1.3, malectinas, proteína 4 contendo domínio glioxalase, proteína quinase 2 de SRSF, twinfilina-2, aTPase WRNIP1, transgelina, proteína tipo 3 associada a microtúbulo equinodermo, subunidade SAP18 do complexo de histona deacetilase, fator de transcrição de silenciamento de RE1, proteína tirosina fosfatase tipo IVA 1, fosfolipase D3, proteína 1 associada a microfibrilar, proteína arginina N-metiltransferase 9 putativa, proteína NYNRIN, NADH-citocromo b5 reductase 1, proteína POC5 centrossomal, protrudina, subunidade 8 do fator de iniciação de transcrição TFIID, proteína 1 contendo domínio de esperma móvel, fator de emenda, rico em arginina/serina 19, adaptador contendo domínio BTB/POZ para proteína 2 de degradação de RhoA mediada por CUL3, específico de sentrina protease 3, fator 1 regulatório de interferon, proteína 40S ribossomal S4, isoforma Y 2, proteína transmembranar 147, regulador transcricional Kaiso, HCG2043421, isoforma CRA_c, proteína 78 contendo repetição de WD, 1,2-dihidróxi-3-ceto-5-metiltiopenteno dioxigenase, membro A1 da família 16 de aldeído dehidrogenase, proteína fosfatase 1D, caspase-1, CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,3-sialiltransferase 1, proteína S10 ribossomal tipo 40S putativa, proteína DENND6A, N-glicosilase/DNA liase, proteína 5 tipo Kelch, proteína 40 de ligação a RNA, proteína prion principal, fator de crescimento de substrato de receptor de fibroblasto 2, proteína 1 de retardo mental de

X frágil, proteína kDa de partícula 14 de reconhecimento de sinal, proteína associada a membrana sarcolemal, 5-formiltetrahidrofolato ciclo-ligase, 2',5'-fosfodiesterase 12, proteína tirosina fosfatase U do tipo receptor, subunidade gama de proteína associada a translocon, proteína tipo 3 de ligação a nucleotídeo guanina, proteína 6 de ligação a ran, fator de transcrição Sp4, subunidade SAP130 do complexo de histona deacetilase, proteína adaptadora CIKS, proteína 5 de domínio PDZ e LIM, proteína 40 contendo domínio de repetição de ankrina, uroporfirinogênio decarboxilase, homólogo 3 de RAD51 de proteína de reparação de DNA, proteína 1 de ligação de repetição CGG triplet, carboxil-terminal hidrolase BAP1 de ubiquitina, DNA helicase Q1 de dependente de ATP, nexina-8 de classificação, proteína 6 de ligação a syntaxina, proteína sindesmos, proteína quinase quinase quinase 6 ativada por mitógeno, proteína gametogenetina 2 de ligação, fosfofructoquinase dependente de ATP 6, tipo músculo, proteína 1 de interação com proteína 6 tipo fator de ribosilation de ADP, homólogo de proteína dpy-30, membro 1 da família 1A de proteína tipo Ras, histona núcleo macro-H2A.1, homólogo de proteína 16 associada a classificação de proteína vacuolar, receptor 2 de retenção de proteína de lúmen ER, enzima E2 L3 de conjugação com ubiquitina, fosfatidato citidililtransferase 1, oxidorreductase GLYR1 putativa, proteína L37 ribossomal 39S, mitocondrial, antígeno de histocompatibilidade de classe II HLA, cadeia DQ beta 1, proteína quinase 14 ativada por mitógeno, proteína quinase 7 ativada por mitógeno, lectina 1 de retículo endoplasmático, proteína 17 de ativação de GTPase Rho, inibidor de interação de EP300 de diferenciação 1, codanina-1, proteína 19 de repetição de tetratricopeptídeo, mitocondrial, transportador 1 de aminoácido catiônico de alta afinidade, homólogo 2 de proteína da fenda do morango, rabanquirina-5, proteína 6 contendo repetição de HEAT, proteína de sinalização antiviral mitocondrial, liprina-alfa-1, proteína de ligação 9a

DNA-cromodomínio-helicase, fator de liberação de RalGPS2 de nucleotídeo guanina específico de Ras, membro 1 da superfamília 9 transmembranar, dipeptidil peptidase 2, lisofosfatidilcolina aciltransferase 1, proteína de ligação E1A p400, subunidade alfa de fator de fragmentação de DNA, proteína Mlh1 de reparação de incompatibilidade de DNA, proteína serina/treonina quinase 4 de interação de receptor, alfa-tubulina N-acetiltransferase 1, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia alfa B-40, proteína 1 tipo RILP, aminopeptidase B, homólogo A de proteína fem-1, subunidade catalítica de alfa DNA polimerase, proteína DGCR6L, histona deacetilase 10, proteína 4B contendo domínio DENN, proteína transmembranar 102, homólogo de proteína RCD1 de diferenciação celular, proteína de interação GSK3-beta, polifosfato de inositol fosfatase 1 múltipla, proteína 11 contendo domínio THAP, proteína 29 associada a sinaptosomal, inversina, proteína 10 membranar integral pequena, cadeia leve de kinesina 1, subunidade Sen2de de endonuclease de emenda de tRNA, fosfolipase 2 tipo B putativa, subunidade gama-1 do complexo AP-1, proteína E3 Ubiquitina ligase RFWD2, Integrina alfa-X, chitobiosildifosfodolicol beta-manosiltransferase, proteína 44 contendo motivo tripartido, histona H1.4, liprina-beta-1, proteína 2 contendo domínio HIT de dedo de zinco, proteína 1 tipo RELT, rhotekina, proteína 1 de transporte de ácido graxo de cadeia longa, proteína 50 contendo domínio espiral enrolado, homólogo 2 de pumilio, alfa-actinina-1, proteína 54 associada à classificação de proteína vacuolar, erlina-1, carboxil-terminal hidrolase 28 de ubiquitina, proteína tipo 5 associada a microtúbulo equinodermo, proteína 1 de ligação associada a GRB2, proteína BANP, proteína ERCC-1 de reparação de excisão de DNA, proteína 17 contendo domínio de dedo de zinco e BTB, proteína 16-1 relacionada à autofagia, homólogo DVL-2 dishevelled de proteína de polaridade de segmento, proteína 1 associada a GRIP1, proteína PASD1 do ciclo circadiano, proteína tipo

ciclina-J, tristetraprolina, subunidade alfa-1 de proteína de ativação de GTPase Ral, proteína 5B contendo domínio DENN, proteína 19 contendo domínio de recrutamento de caspase, fator 4 de iniciação de tradução eucariótica gama 2, fosfolipase DDHD1, proteína 1 contendo domínio da superfamília de facilitador principal, beta-glucuronidase, proteína PLEKHA9 putativa, RNA helicase dependente de ATP provável DDX59, histona H2B tipo 2-D putativa, proteína transmembranar 1 associada à osteopetrose, subunidade SLX1 de endonuclease específica de estrutura, nicalina, proteína ligase XIAP de E3 ubiquitina, proteína 2 contendo domínio romboide, homólogo de proteína TEL2 de regulação de comprimento de telômero, proteína serina/treonina quinase 2 de repetição rica em leucina, homólogo de proteína 18 associada a RNA U3 nucleolar pequeno, proteína 1 ligante contendo domínio CAP-Gly, proteína 13 relacionada à autofagia, proteína 3 contendo domínio de repetição de WD e FYVE, subunidade 4B de fator de iniciação de transcrição TFIID, subunidade H de fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferase, proteína 2 de receptor de adiponectina, proteína GPR107, proteína 13 induzível por proteína p53 tumoral, de proteína 2 p53 estimulante de apoptose, proteína 3 contendo domínio kelch, proteína 1 contendo domínio de homologia de repetição e calponina rico em leucina, receptor 1 de fator de crescimento vascular endotelial, fator de transcrição E2-alfa, fator 17 de processamento de pre-mRNA, leupaxina, proteína transmembranar 2, proteína 1 de interação de huntington, proteína 3 tipo NIPA, glucosamina-6-fosfato isomerase 2, proteína LSm8 tipo Sm associada a U6 snRNA, chaperona de cobre para superóxido dismutase, Major proteína 8 contendo domínio de superfamília facilitadora principal, subunidade 7 de complexo integrador, cadeia 2 intermediária 1 leve de dineína citoplasmática, homólogo 1 de proteína angel, proteína tipo contraída, proteína transmembranar 261, proteína ligase 1 de E3 Ubiquitina resistente a apoptose, endonu-

clease G, mitocondrial, proteína SAS (something about silencing) 10, calpaína-7, RNA helicase dependente de ATP provável DDX60, subunidade 1 do complexo NSL regulatório de KAT8, proteína NPAT, subunidade catalítica de proteína de ativação de GTPase Rab3, proteína transmembranar 223, homólogo de proteína 2 de sintetização wybutosina de tRNA, proteína 2 tipo proteína 11 do complexo T, subunidade B de fator RNA polimerase I associada à proteína de ligação TATA box, proteína 2A tipo Rab, carboxil-terminal hidrolase 54 de ubiquitina inativa, proteína Man1 membranar nuclear interna, proteína ribossomal S6 quinase alfa-4, ligante de proteína X 2 Numb, fator 16 associado a DDB1 e CUL4, HCG2044777, proteína 2 de interação TELO2, proteína 9 contendo bromodomínio, proteína dedo de zinco 644, proteína fosfatase 10 de especificidade dupla, proteína 1 de ligação a Tax1, proteína 4 contendo domínio THAP, DNA topoisomerase I, mitocondrial, proteína de interação de NFATC2, proteína 1 contendo domínio família AAA de ATPase, homólogo 1 de proteína hook, N-acetilgalactosaminiltransferase 18 de polipeptídeo, proteína KIF1C tipo cinesina, subunidade 11 do complexo de partícula de proteína de tráfego, citocroma P450 4V2, proteína 2 dehidrogenase [ubiquinona] ferro-enxofre de NADH, mitocondrial, subunidade reguladora proteína quinase tipo II-alfa dependente de cAMP, proteína transmembranar 245, acetil-CoA acetiltransferase, mitocondrial, subunidade sigma-1A do complexo AP-1, fator de exportação de mRNA, oncogene Ski, proteína de suscetibilidade tipo 2 de câncer de mama tipo 2, proteína ligase 1 E3 UFM1, subunidade B de ribonuclease H2, Beta-secretase 2, proteína 7 específica de parada de crescimento, homólogo 2 de proteína de larva gigante letal(2), subunidade 3 do complexo cointegrator 1 de sinal de ativação, proteína dedo de zinco 532, subunidade RPB11-a de RNA polimerase II direcionado a DNA, enzima E2 L6 de conjugação de ubiquitina/ISG15, proteína 12 tipo Kelch, tRNA-di-hidrouridina(47) sintase tipo [NAD(P)(+)],

molécula de ativação em proteína 1 de autofagia regulada por BECN1, proteína 1 tipo angiomotina, membro 4 da família A contendo domínio de homologia de pleckstrina, liprina-alfa-3, proteína zeta-2 de fasciculação e alongamento, proteína 3 contendo domínio de 5'-nucleotidase, proteína 8 específica de parada de crescimento, proteína 2 de ativação de GTPase SLIT-ROBO Rho, enzima APOBEC-3A de edição de dC->dU de DNA, N-acetilgalactosamine quinase, proteína LSm4 tipo Sm associada a snRNA U6, proteína transmembranar 2 associada a queratinaocito, proteína ligase UBR1 de E3 ubiquitina, riboflavina quinase, subunidade do complexo helicase XPB de fator de transcrição basal TFIIH, GPN-loop GTPase 3, proteína tipo 3 de regulador de permease de nitrogênio, proteína 1 de ligação a SH3KBP1, subunidade 3B reguladora de proteína serina/treonina fosfatase 4, miosina-XVIIIa não convencional, proteína IQGAP3 tpo ativação de GTPase Ras, proteína TRIM6-TRIM34, calponina-2, proteína 1 de ligação a GTP desenvolvimentalmente regulada, subunidade 1 de fator de iniciação de transcrição TFIID, proteína 4 contendo domínio de dedo de zinco BED, enzima 7 de ativação de modificador tipo ubiquitina, proteína C12orf4, subunidade 1 de pré-desdobramento, fosfatidato fosfatase LPIN1, N-acetilglucosaminidase beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferase 2, regulador 1 de fissura mitocondrial, paladina, proteína J3 forkhead box, não-receptor tipo 12 de proteína tirosina fosfatase, membro A de fosfolipase A1, homólogo Eyes Absent 2, proteína fosfatase 6 de dupla especificidade, proteína 8 contendo domínio COMM, subunidade de fator nuclear NF-capa-B p105, cetosamina-3-quinase, proteína ligase RLIM E3 Ubiquitina, ciclina-L2, proteína 4 de interação de fosfoinositida de domínio de repetição de WD, proteína 1 tipo fator 4 associada a DDB1 e CUL4, homólogo de particionamento defectivo 3, 3-cetodihidroesfingosina reductase, proteína 1 de ligação a montante, xilosida xilosiltransferase 1, proteína 2 contendo domínio de supressor de

APC, subunidade beta de proteína associada a translocon, proteína 33B associada à classificação de proteína vacuolar, membro 3 da família 25 de glicosiltransferase inativa provável, proteína 4 contendo domínio HMG, proteína orai-3, copina-3, fator de crescimento derivado de mielóide, adaptador contendo domínio BTB/POZ para proteína 1 de degradação de RhoA mediada por CUL3, fosfolipase A2-gama dependente de cálcio, antígeno 2 específico de esperma, glicerol-3-fosfato aciltransferase 1, mitocondrial, iniciador 1 de replicação, proteína não caracterizada C15orf39, proteína não caracterizada C5orf34, FAD sintase, inibidor de tirosina quinase de Bruton, proteína nucleolar de regulação de crescimento celular, proteína 1 contendo domínio EF-hand, proteína CEP250 associada a centróssomo, proteína 1 contendo repetição de tetratricopeptídeo e domínio SH3, proteína 21 tipo kelch, culina-9, optineurina, proteína 10 contendo domínio Kelch, proteína 2 associada a espera de canal de cátion, membro C2 da família 35 de veículo soluto, carboxipeptidase D, fator 3 de biogênese peroxissomal, proteína KIF3A tipo cinesina, regulador de tráfego lisossomal, proteína quinase 2 contendo domínio não caracterizado aarF, transportina-3, subunidade 24 de mediador de transcrição de RNA polimerase II, proteína 2 ligante contendo domínio CAP-Gly, membro E4 da família 35 de veículo soluto, sestrina-3, bromodomínio adjacente a proteína 1a de domínio dedo de zinco, membro 1 da família SDR de dehidrogenase/reductase, quinase 5 do tipo dependente de ciclina, proteína 2 do fator de choque térmico, proteína serina/treonina quinase TBK1, fator E4 B de conjugação de ubiquitina, proteína 3 tipo banda 4.1, proteína 2 homeobox aDNP, carboxil-terminal hidrolase 6 de ubiquitina, mediador de proteína 1 de verificação de dano ao DNA, fator de fissura mitocondrial, proteína GIPC1 contendo domínio pDZ, incorporador 1 de serina, nectina-2, fosfopantotenato-cisteína ligase, componente 1 de paraspeckle, membro 6 da superfamília de receptor de fator de necro-

se tumoral, proteína 29 associada classificação de proteína vacuolar, EMILIN-2, carboxil-terminal hidrolase 33 de ubiquitina, mediador de subunidade 14 de transcrição de RNA polimerase II, histona-lisina N-metiltransferase 2B, coronina, proteína 1 associada a proliferação induzida por sinal, 2-hidroxiacil-CoA liase 1, proteína 22 tipo kelch, homólogo de proteína 11 associada à classificação de proteína vacuolar, 1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato de fosfodiesterase gama-1, acilglicerol quinase, mitocondrial, proteína transmembranar 9B, proteína 1 de ligação a mRNA de fator de crescimento 2 tipo insulina, fosfatase ácida tipo 5 resistente a tartrato, proteína 18 tipo kelch, glicogênio fosforilase, forma de fígado, proteína Mis18-beta, subunidade alfa-1 de proteína de ligação G(i) de nucleotídeo guanina, ativador de morfogênese 2 associado a disheveled, homólogo de proteína VAC14, proteína 4a tipo ubiquitina, proteína SEC22b de tráfego da vesícula, proteína 1 tipo dedo de zinco CCCH antiviral, subunidade A de fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferase, proteína 84 contendo domínio espiral enrolado, proteína 4 membranar associada à vesícula, proteína UPF0606 KIAA1549L, fosfatidilglicerofosfatase e proteína tirosina fosfatase 1, proteína C11orf24 não caracterizada, proteína 60S ribossomal L32, proteína 7 contendo domínio de ligação a cálcio EF-hand, proteína 2 contendo domínio glucose-fructose oxidoreductase, proteína 6 nucleolar, NAD quinase, proteína 9 tipo metiltransferase, proteína 2 de ligação a GTP, protocaderina beta-6, proteína 4 relacionada a miotubularina, subunidade A de serina palmitoiltransferase pequena, proteína 11 contendo domínio adesivo G, proteína 2 de ligação associada a GRB2, ATPase 1 de transporte de cobre, proteína 2A contendo domínio em espiral-enrolado e C2, helicase ARIP4, proteína não caracterizada C20orf144, proteína de ligação a NSF gama-solúvel, desmetilase 6A específica de lisina, proteína S100-A6, cadeia de colágeno alfa-2(VIII), receptor 1 tipo-B de efrina, proteína 5 tipo Fer-1, sul-

furase de cofator de molibdênio, proteína 2 rica em cisteína, proteína induzida por interferon com repetições de tetratricopeptídeo 2, fator de ligação Fas-1, proteína 2 contendo domínio de motivo IQ e SEC7, beta-secretase 1, receptor da família GDNF alfa-1, subunidade 2 do complexo da ribonucleoproteína H/ACA, fator 17 de permuta de nucleotídeo guanina Rho, proteína C2orf15 não caracterizada, nesprina-3, proteína 35 contendo domínio de repetição de anquirina, RNA helicase dependente de ATP provável DDX53, proteína de ligação a DNA RFX6, proteína KCTD7 contendo domínio BTB/POZ, proteína do grupo M de anemia fanconi, cadeia de colágeno alfa-4(IV), complemento C4-A, cadeia de colágeno alfa-1(XIX), adaptador 2 de fosfoinositida-3-quinase fosforilada por tirosina neuronal, proteína KIF27 tipo cinesina, subunidade beta de meprina A, proteína 4 de repetição de F-box/LRR, proteína 14 dedo pHD, arilsulfatase E, NACHT, proteína 9 contendo domínios LRR e PYD, proteína 2 tipo kelch, proteína RER1, L-lactato dehidrogenase 6B tipo A, diacilglicerol O-aciltransferase 2, proteína 2B contendo domínio pWWP, proteína Mlh3 de reparo de incompatibilidade de DNA, catepsina K, sinaptojanina-1, proteína 15 contendo domínio MYND de dedo de zinco, histona H2A tipo 2-A, D-dopacroma decarboxilase, proteína 1 contendo domínio FAST quinase, proteína 41 F-box apenas, treonina tipo sintase 1, Beta-1,4-galactosiltransferase 7, usherina, difosfato quinase B de nucleosídeo, aminopeptidase 2 de retículo endoplasmático, proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich, proteína 1 de camada intermediária de cartilagem, fosfoglicerato mutase 4 provável, proteína D52 tumoral, homólogo de proteína histidina metiltransferase 1, glutaredoxina-2, mitocondrial, policistina-1, proteína 52 associada cília- e flagela-, proteína 2 de ligação a oxisterol, homólogo B de proteína RAD23 de reparo de excisão UV, proteína tipo boule, beta-1,3-galactosiltransferase 6, transportador 2 de monocarboxilato acoplado a sódio, rabenosina-5, proteína 28 contendo repetição rica

em leucina, quinase 2 tipo SNF1 da família NUA1, subunidade alfa-4 de laminina, otoferlina, pró-colágeno-lisina, 2-oxoglutarato 5-dioxigenase 1, galectina-1, ovochymase-1, envoplakina, navigator 2 de neurônio, peptídeos VIP, receptor tipo-2a de activina, proteína serina/treonina fosfatase com EF-hands 1, parente de proteína 3 tipo IR-RE, proteína 26 contendo domínio de repetição de anquirina, glutathione S-transferase 1 microsomal, gama-enolase, proteína 5 associada a remodelagem de matriz, proteína 3 contendo domínio de HMG, selenito, diquinase 2 aquosa, glicoproteína NMB transmembranar, cadeia leve de b-245 de citocroma, fator de transcrição 2 tipo 7, proteína tipo 1 de gene regulado por proteína p63 tumoral, proteína 141 transmembranar, proteína FAM188B, proteína TANC1, 5-oxoprolinase, triptofano-tRNA ligase, citoplasmático, peptidase tipo leishmanolisina, proteína KIF7 tipo cinesina, proteína S12ribossomal 40S, receptor 1 de toxina anthrax, subunidade 1A do complexo de proteína 2/3 relacionada a actina, pirofosforilase [carboxilação] de nucleotídeo nicotinato, caskina-2, proteína Wnt-5a, membro 4 da família SDR dehidrogenase/reductase, desaturase 1 de ácido graxo, proteína 1 contendo domínio Eps associada a RalBP1, caderina-5, proteína quinase quinase MLT ativada por mitógeno, homólogo de proteína SPT3 de iniciação de transcrição, proteína 5A contendo repetição HEAT, membro 6 da família 26 de veículo soluto, antígeno CD109, fosfoproteína 1 induzida por estresse, coativador 7 de receptor nuclear, liprina-alfa-4, proteína 1 de resposta precoce de indução de mesoderma, transaminase 3 de oxoglutarato de quinurenina, regulador 1 transcricional de leucina tipo zíper, enzima ATG3 de conjugação tipo ubiquitina, proteína shisa-5, célula de adesão relacionada à molécula /regulada para baixo por oncogenes, proteína 3 de resistência à antiestrogênio de câncer de mama, fosfoacetilglucosamina mutase, proteína Rab-14 relacionada a Ras, receptor de glutamato ionotrópico, cainato 2, subuni-

dade RPC3 de RNA polimerase III direcionado a DNA, intensificador de homólogo 1 poliohomb, proteína 1 nuclear, antígeno 11 associado à melanoma, polifosfato de inositol multiquinase, nexina-18 cde classificação, poli [ADP-ribose] polimerase 12, enzima E2 K de conjugação à ubiquitina, proteína 2 de domínios tipo imunoglobulina e de repetições ricas em leucina, subunidade beta de enzima trifuncional, mitocondrial, cadeia pesada 1 de dineína 2 citoplasmática, thimet oligopeptidase, proteína de mTOR associada reguladora, proteína FAM83H, fator 12 associado a DDB1- e CUL4, creatina quinase tipo M, nestina, proteína de ligação GGA1 de fator de ribosilação de aDP, proteína 1 contendo domínio DDRGK, subunidade alfa-1 de laminina, fator 1 simulador a jusante, reticulocalbina-3, proteína 4 relacionada a receptor de lipoproteína de baixa densidade, proteína 10 dedo de zinco de domínio pR, glutathione S-transferase Mu 3, proteína ribossomal S6 quinase alfa-5, proteína CLEC16A, transportador SLC39A7 de zinco, contendo repetição de armadillo 8, isoforma CRA_g, proteína KIAA0355 não caracterizada, homólogo de proteína peptidase B caseinolítica, hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase, proteína tirosina fosfatase F tipo receptor, rhotina-2, proteína E3 ubiquitina ligase de Arkadia, proteína 5 de dedicator de citocinese, cadeia pesada 14 de dineína, axonemal, U5 proteína pequena de ribonucleoproteína 40 kDa nuclear, fator 1 de bloqueio induzido por progesterona, proteína A associada à proteína membrana associada à vesícula, proteína 70 associada à comutação, proteína 1 relacionada a receptor de lipoproteína de densidade pró-baixa, noelina, D-3-fosfoglicerato dehidrogenase, proteína serina/treonina quinase 24, serina protease HTRA1, proteína L12 ribossomal 39S, mitocondrial, peptidil-prolil cis-trans isomerase FKBP9, proteína ligase TRIM21 de ubiquitina E3, proteína quinase tipo wee1, hidroxiaçilglutathione hidrolase, mitocondrial, membro 4 da família 12 de veículo soluto, 4,5-bisfosfato de fosfodiesterase de 1-fosfatidilinositol

gama-2, proteína tipo N-terminal USP6, cadeia de colágeno alfa-1(XV), proteína 2 de interação de retardo mental de X frágil nuclear, homólogo B de proteína unc-119, componente 6B do complexo de exocisto, aminoacilase-1, proteína 7B contendo domínio Kelch, proteína FTSJ3 de processamento de pré-rRNA, receptor 1 de rianodina, nucleobindina-1, estriatina-3, proteína serina/treonina quinase ULK4, proteína Rheb de ligação a GTP, proteína ubiquitina E3 ligase HERC3 provável, proteína 1 de dedicador de citocinese, proteína 11 rica em prolina, homólogo B de proteína PDS5 de coesão de cromátide irmã, proteína 1 de resistência a antiestrogênio de câncer de mama, proteína S dependente de vitamina K, proteína 1 contendo pOZ-, aT hook-, e dedo de zinco, ativador SNF2L1 de transcrição global provável, fator de crescimento receptor de hepatócito, proteína 42 contendo repetição rica em leucina, aMP deaminase 2, homólogo 3 de proteína fosfatase slingshot, proteína serina/treonina quinase PLK3, proteína 3 contendo domínio BTB/POZ, subunidade 1 do fator geral de transcrição IIF, proteína SOGA1, subunidade catalítica de proteína serina/treonina fosfatase 4, proteína dedo de zinco 3, neurolisina, mitocondrial, fator de transcrição TBX3 T-box, proteína da síndrome de Bardet-Biedl 10, trifosfato 3-quinase C de inositol, proteína serina/treonina fosfatase 5, fosfolipase DDHD2, proteína dedo de zinco 530, pirofosfato fosfatase inorgânico de fosfolisina fosfohistidina, proteína 1 SOCS box contendo domínio SPRY, supervillin, UDP-N- transportador acetilglucosamina/UDP-glucose/GDP-manose, fator de aceleração de degradação de complemento, proteína 1 contendo domínios de homologia LIM e calponina, carboxipeptidase lisosomal Pro-X, subunidade B1 de CTD fosfatase RPAP2 de RNA polimerase II putativa, proteína 13 70 kDa de choque térmico, proteína 14B contendo domínio alfa/beta hidrolase, miosina-X não convencional, mimitina, mitocondrial, proteína TALPID3, proteína centrossomal de 63 kDa, (3R)-3-hidroxiacil-CoA desidratase 3

de cadeia muito longa, subunidade 6 do complexo tipo augmin de HAUS, molécula L1 de adesão celular neural, proteína 1 relacionada a proteína de ligação a oxiesterol, proteína 8 contendo domínio contendo seleção de caspase, proteína Rap-2c relacionada a Ras, nexina-30 de classificação, proteína serina/treonina quinase D3, homólogo de proteína de anquilose progressiva, bleomicina hidrolase, subunidade 2 do complexo de partícula de proteína de trágico, piruvato carboxilase, mitocondrial, coativador 1-alfa de receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma, receptor 2 tipo G seven pass de caderina EGF LAG, proteína 9 de dedicador de citocinese, proteína 4 de interação de C-Jun-amino-terminal quinase, proteína ligase SHPRH Ubiquitina E3, alfa-mannosidase 2x, subunidade 1 do complexo de ribonucleoproteína H/ACA, proteína 503 de dedo de zinco, tubulina poliglutamilase TTLL4, proteína 10 relacionada à proteína de ligação a oxiesterol, subunidade 5 do complexo de reconhecimento de origem, proteína serina/treonina quinase PLK4, homólogo 5 de discos grandes, subunidade NAF1 não núcleo do complexo da ribonucleoproteína H/ACA, prolil 3-hidroxilase 1, proteína FAM46B, fator 1 tipo X nucleae, proteína de domínio PDZ múltipla, proteína serina/treonina quinase SIK3, subunidade p21 de proteína ribonuclease P, proteína serina/treonina quinase MRCK beta, isoforma alfa de subunidade B reguladora de 2A 55 kDa de proteína serina/treonina fosfatase, subunidade 1 do complexo de proteína de ativação de snRNA, componente A 1 de proteínas geranilgeraniltransferase Rab, transportador de cistina/glutamato, proteína 3 tipo alfa-mannosidase de aprimoramento de degradação de ER, proteína 2 contendo domínio de pseudouridilato sintase de RNA, proteína 1B contendo domínio DENN, trimetilguanosina sintase, catecol O-metiltransferase, proteína E3 ubiquitina ligase DZIP3, proteína 13 relacionada à miotubularina, epóxido hidrolase 1, proteína de motivo de ligação de RNA, não receptor tipo 9 de proteína tirosina fosfatase, li-

gada a X tipo 2, proteína RAD9A de controle de ponto de verificação de ciclo celular, proteína tipo 1 de ligação a UHRF1, ATPase 4 de transporte de cálcio da membrana plasmática, proteína 1 multifuncional de interação do complexo aminoacil tRNA sintase, proteína da síndrome neural de Wiskott-Aldrich, cadeia de colágeno alfa-1(VII), proteína 2 contendo domínio de repetição de Kelch e BTB, proteína FAM63A, proteína de ligação a RNA com múltipla emenda 2, receptor 2 contendo domínio discoidina, proteína 1 associada a filamento de actina, homólogo 1 de proteína Smaug, paraoxonase/arilesterase sérica 2, proteína 2 contendo domínio de repetição de anquirina e BTB/POZ, proteína 2 contendo domínio de álcool desidrogenase de ligação a zinco, proteína serina/treonina quinase 3, proteína 10 relacionada à actina, parceiro preferido de lipoma, proteína RFP de dedo de zinco, enoil-CoA reductase de cadeia muito longa, homólogo (S. cerevisiae) de proteína 4 de alojamento, isoforma CRA_b, proteína fosfatase 4 de especificidade dupla, anoctamina-1, proteína 3 LIM de ligação à actina, proteína 9 tipo kelch, aconitato hidratase citoplasmático, proteína FAM178B, proteína 50A de controle do ciclo celular, proteína 4 de sintetização de wibutosina de tRNA, colinefosfotransferase 1, glicogênio sintase quinase-3 alfa, tectônico-3, proteína Sin3b hélix anfipática pareada, membro 3 da sub-família D de cassete de ligação a aTP, subunidade 4 do complexo de transcrição de CCR4-NOT, proteína de ligação ao complexo da manutenção do minicromossoma, proteína 2C de membrana integral, proteína C-ets-2, proteína 35 kDa induzida por interferon, proteína NOB1 de ligação a RNA, proteína de ligação 2 de sequência de inserção de selenocisteína, enoil-CoA delta isomerase 2, mitocondrial, receptor de proteína tirosina quinase erbB-3, homólogo B de particionamento defectivo 3, proteína 42 F-box apenas, proteína 2 associada a inibidor 1 de angiogênese específico de cérebro, subunidade gama-2 hemoglobina, transportador 6 de zinco,

proteína 4 relacionada a La, transportador 7 de zinco, subunidade p30 de proteína ribonuclease P, tensina-2, subunidade LRRC8E de canal de ânion regulada por volume, proteína KIF3B tipo cinesina, proteína COX11 ed montagem do citocroma c oxidase, mitocondrial, proteína 47 contendo motivo tripartite, transportador 1 de monocarboxilato, fator 4 associado a DDB1 e CUL4, proteína KIF1A tipo cinesina, proteína KIF13A tipo cinesina, subunidade B1 do complexo aTP sintase F(0), mitocondrial, proteína ajuba contendo domínio LIM, UDP-glucose 6-dehidrogenase, fator TEF-3 de intensificador transcricional, proteína 1 de interação de Mid1, fator 2 de maturação de lipase, proteína 2 associada a diferenciação induzida por gangliosídeo, regulador 4 de chaperona molecular da família BAG, proteína tipo InaD, homólogo 2 de proteína fox-1 de ligação ao RNA, proteína TANC2, ligase HECTD2 de proteína E3 ubiquitina provável, acil-CoA dehidrogenase específica de cadeia média, mitocondrial, prenilcisteína oxidase 1, proteína 2 de proteína tipo 27 induzível por interferon, proteína 38 de ligação ao RNA, efrina-A1, glicina dehidrogenase (decarboxilação), mitocondrial, proteína FAM50A, proteína 1 contendo domínio ELM2 e SANT, proteína UPF0668 C10orf76, proteína SC65 do complexo sinaptonemal, subunidade alfa-1 catalítica da proteína quinase ativada por 5'-AMP, proteína 26 de montagem de peroxissoma, proteína 5 contendo domínio tio-redoxina, proteína 2 do regulador de apoptose e ciclo celular, proteína 1 de ligação a X-box, proteína YIF1A, subunidade PAN2 de ribonuclease específica de poli(A) dependente de pAB, sulfóxido de metionina-R reductase B1, proteína de ligação à calcineurina cabina-1, homólogo de proteína RTF2, proteína 2 de compartimento intermediário de Golgi do retículo endoplasmático, polipeptídeo 3 de fator de transcrição 3C geral, N-acilneuraminato citidililtransferase, proteína dedo de zinco ZXDC, proteína de ligação a pRKCA, Talina-2, proteína 2 contendo domínio SURP e adesivo G, cadeia pesada de cinesina-1, sintase

xina-8, proteína de ligação a galectina-3, proteína 1 contendo domínio de repetição de anquirina e dedo de zinco, proteína E3 ubiquitina ligase NEURL1B, fator ENY2 de transcrição e exportação de mRNA, subunidade de proteolipídio 21 kDa ATPase de próton tipo V, proteína 19 de ligação ao RNA provável, selenoproteína O, proteína 622 dedo de zinco, subunidade 3 do complexo de reconhecimento de origem, subunidade A de repetição de anquirina reguladora de proteína serina/treonina fosfatase 6, proteína L22 ribossomal 39S, mitocondrial, isoforma 2 de homólogo de proteína 8 de fidelidade de transmissão de cromossoma, proteína dedo de zinco 574, enzima E2 T de conjugação de ubiquitina, receptor 2 de toxina anthrax, proteína 58 associada a cílios e flagela, proteína 1 de ligação à proteína quinase ativada por mitógeno, 6-fosfato de N-acetiltransferase glucosamina, proteína C16orf72 UPF0472, NAD(P) transhidrogenase, mitocondrial, proteína E3 ubiquitina ligase RNF220, cadeia de colágeno alfa-1(XII), proteína serina/treonina quinase OSR1, pentaquisfosfato de inositol 2-quinase, subunidade 2 de fator de transcrição IIH geral, proteína 6 dedo RING de grupo polícomb, subunidade alfa de isocitrato desidrogenase [NAD], mitocondrial, proteína tipo MMS22, subunidade 7 do complexo tipo augmina de HAUS, inibidor 1 de telomerase de interação de PIN2/TERF1, proteína Hox-A13 homeobox, proteína 4 relacionada a tubby, homólogo B de proteína TVP23 membranar do aparelho de Golgi, proteína 1 associada a fosforibosil pirofosfato sintase, proteína metilesterase 1 fosfatase, proteína quinase 5 contendo domínio aarF não caracterizado, homólogo 4 de proteína canopy, transportador ZIP3 de zinco, L-xilulose reductase, proteína S100-A16, proteína 8 contendo domínio SWIM de dedo de zinco, proteína 3 de corpo multivesicular carregada, aspartil aminopeptidase, proteína 4 da família do domínio TSC22, subunidade gama-1 de proteína quinase ativada por 5'-AMP, proteína 2 tipo antígeno CD99, antígeno CD81, proteína de interação

de receptor de inositol 1,4,5-trisfosfato, anquirina-2, proteína de repetição de SHOC-2 rica em leucina, proteína 2 tipo angiomotina, proteína 580 dedo de zinco, subunidade beta tipo 10 de proteassoma, proteína 2 de interação de torsina-1A, proteína centrossomal de 95 kDa, securina, subunidade 8 reguladora de protease 26S, nucleoporina NUP53, mononucleotídeo adenililtransferase 1 de nicotinamida/ácido nicotínico, mediador de subunidade tipo 13 de transcrição de RNA polimerase II, proteína FAM172A, N-acetil-D-glucosamina quinase, proteína 1 de ligação a Hsp70, homólogo A de proteína 7 de processamento de RNA ribossomal, proteína de aciduria metilmalônica e homocistinúria tipo D, mitocondrial, proteína tipo 1 de glicerol-3-fosfato dehidrogenase, 3-cetoacil-CoA tiolase, mitocondrial, proteína 6 contendo domínio COMMReplication subunidade de proteína de replicação A 14 kDa, homólogo de peptidil-prolil cis-trans isomerase CWC27, proteína C16orf45 não caracterizada, proteína 1 tipo Ras de interação de inibidor de NF-capa-B, proteína 2 de matriz extracelular relacionada a FRAS1, semaforina-3C, maturina, proteína de ribonucleoproteína nuclear 48 kDa pequena U11/U12, receptor transmembranar de proteína tirosina quinase inativa ROR1, proteína 4B associada à classificação de proteína vacuolar, UPF0469 proteína KIAA0907, antígeno D1 associado à melanoma, antígeno de histocompatibilidade de classe I de HLA, cadeia alfa F, proteína 506 dedo de zinco, proteína KIF22 tipo cinesina, subunidade alfa contendo domínio C2 de fosfatidilinositol 4-fosfato 3-quinase, sarcosina dehidrogenase, mitocondrial, proteína 1 rica em glutamina e serina, alfa-parvina, proteína transmembranar 97, subunidade alfa-7 de importina, proteína L11 ribossomal 60S, membro 22B da família do domínio TBC1, sensor 1 de cálcio neuronal, subunidade C glutamil-tRNA(Gln) amidotransferase, mitocondrial, proteína E3 ubiquitina ligase RNF187, proteína 5A contendo domínio de fator A de von Willebrand, proteína 41 de classe E básica hélix-loop-hélix, proteí-

na 1 Box C/D snoRNA, proteína 1 de ligação a C-terminal, membro 4 da família de acil-CoA sintetase, antígeno 2 relacionado a Fos, mitofusina-1, receptor gama de ácido retinóico, proteína C17orf85 não caracterizada, (3R)-3-hidroxiacil-CoA desidratase 1 de cadeia muito longa, proteína 65 contendo motivo tripartite, tioredoxina reductase 1, proteína 3 efetora Cdc42, citoplasmática, regulador de condensação de cromossoma, proteína 1 rica em glutamina, esfingosina-1-fosfato fosfatase 1, proteína 92 contendo repetição de WD, miosina-IXa não convencional, subunidade 4 do complexo 1 de organelas relacionadas à biogênese de lisossomos, proteína 1 tipo neurobeachin, fosfomanomutase 1, ATPase IIA de transporte de fosfolipídio, proteína 9 contendo domínio tioredoxina, cadeia pesada H5 de inibidor de inter-alfatripsina, proteína E3 ubiquitina ligase CBL, proteína SUMO-ligase PI-AS1 E3, tenascina, proteína 6 de NADH desidrogenase [ubiquinona] ferro-enxofre, mitocondrial, glutatona sintetase, ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase 4, subunidade B de ATPase de próton tipo V, isoforma de cérebro, membro 14 da família do domínio TBC1, subunidade RPAC2 de RNA polimerases I e III direcionado a DNA, regulador de GTPase de retinite pigmentosa ligada a X, proteína 1 de adaptador de envolvimento contendo domínio pTB, proteína Churchill, proteína 1 contendo domínio SUN, homólogo 3 de pellino de proteína E3 ubiquitina ligase, sinembrina-A, proteína de ligação a SAP30, proteína 7B contendo domínio dedo de zinco e BTB, ubinucleína-1, cisteína-tRNA ligase, citoplasmático, proteína FAM135A, proteína 1 contendo domínio pERQ rico em aminoácido com GYF, citocroma c1, proteína heme, mitocondrial, proteína 1 contendo domínio FUN14, subunidade gama de isocitrato desidrogenase [NAD], mitocondrial, proteína 2 de ligação de dano ao DNA, integrina beta-5, histona-lisina N-metiltransferase 2A, proteína 1 contendo motivo KN e domínio de repetição de anquirina, modificador 1 relacionado à ubiquitina pequena, derlina-3, subunidade

3 de fator C de replicação, beta-cristalina B2, proteína 6 do complexo alongador, proteína 2 contendo domínio Kelch, focadesina, subunidade 7 reguladora não-ATPase de proteassoma 26S, proteína 2 associada a tri-snRNP U4/U6.U5, calpaína-5, ciclina E variante ex7del, proteína 10 contendo domínio BTB/POZ, proteína de ligação a NSF beta-solúvel, proteína 2 do fator de localização do complexo SMC5-SMC6, proteína de ligação 2 de domínio WW, proteína 8 contendo repetição F-box/WD, ceramida sintase 2, proteína WRAP73 contendo repetição de WD, proteína transmembranar 165, proteína dedo de zinco AEBP2, proteína 4a de corpo multivesicular carregada, adaptador transcricional 3, proteína 2 de ligação à cinesina de tráfego, isozima 4 [piruvato dehidrogenase (acetil-transferrina)] quinase, mitocondrial, subunidade Rieske do complexo de citocroma b-c1, mitocondrial, homólogo 2 de proteína bicaudal D, nibrina, proteína 1 contendo domínio SNW, antígeno 5 associado a esperma, Proteína 1 da família de domínio TSC22, Co-repressor de interação com RBPJ 1, proteína semelhante a quinesina, fator de transcrição Geral II e proteína 1 contendo domínio de repetição I, proteína PNO1 de ligação a RNA, homólogo 52 da proteína associada à seleção de proteína vacuolar, proteína 5 relacionada à actina, proteína de ligação a Ran 17, família de filamentos intermediários órfãos 2, Enzima conjugadora de ubiquitina E2 G2, Fator 1 de leucemia mieloide, Polimerase alfa poli(A), proteína IMPACT, receptor Ret de proteína quinase-proto-oncogene de tirosina, proteína 1 do fator de choque térmico, proteína 4 do dedo RING contendo domínio PDZ, mães contra homólogo decapentaplégico 4, proteína de dedo RING 113A, navegador de Neurônio 3, subunidade 3 do complexo oligomérico conservado de Golgi, proteína 3 associada a CASP8, proteína 2 associada a CASP8, glutational S-transferase ômega-1, proteína 1 contendo domínio de espiral enrolado e BAH, subunidade Dinactina 4, polipeptídeo B do fator de alongamento de transcrição 1, proteína 1

associada à junção tight, subunidade 5 do complexo promotor da anáfase, helicase/nuclease DNA2 dependente de ATP de replicação de DNA, Integrina alfa-9, Sarcospan, Catenina delta-1, Anicocorbina, polipeptídeo associado à Lamina 2, isoformas beta/gama, homólogo 74 de proteína de transporte intraflagelar, proteína relacionada à actina 8, Proteína hippocalcina de ligação ao cálcio específica de neurônio, homólogo B de fator 40 de processamento Pré-mRNA, proteína de Tumor D54, proteína quinase quinase quinase 4 ativada por mitogênio, substrato de C-quinase rico em alanina miristoilado, proteína Spc25 cinetocore, proteína 1 contendo domínio B9, proteína 3 de homeobox do dedo de zinco, proteína B/C associada à proteína da membrana associada à vesícula, proteína ribossomal 60S semelhante a L39, subunidade 7 do fator de transcrição de iniciação TFIID, fator de crescimento transformador beta-1, Max semelhante a proteína X, pseudouridina sintase A de tRNA, mitocondrial, proteína 1 contendo domínio da asparagina sintetase, enzima de terminação de mRNA, proteína do dedo de zinco SNAI2, variante de translocação 1 ETS, subunidade alfa-2 catalítica da proteína quinase ativada por 5'-AMP, proteína do tipo quinesina KIFC3, Cathepsina L1, beta-hidroxilase de aspartil/asparaginil, proteína 61 contendo repetição rica em leucina, proteína de dedo de zinco 721, flavina redutase (NADPH), proteína 1 do canal seletivo de ânions dependente de voltagem, domínio contendo KH, Proteína 3 associada à transdução de sinal de ligação a RNA, proteína ligase HERC6-ubiquitina E3 provável, subunidade 3 do complexo de proteínas da membrana ER, proteína Homeobox Hox-B7, proteína 1A contendo domínio C2HC do dedo de zinco, fator de transcrição Tbox TBX15, proteína do dedo de zinco putativa 724, proteína do dedo de zinco 486, proteína do dedo de zinco 675, tipo Prolil endopeptidase, proteína 8 contendo domínio UBX, Subunidade pi do receptor de ácido gama-aminobutírico, RNA helicase DDX54 dependente de ATP, des-

metilase 4B específica de lisina, Protocaderina-1, proteína de dedo de zinco 490, ligante NKG2D 3, proteína não caracterizada C18orf63, Peptidil-prolil cis-trans isomerase B, plasma alfa L-fucosidase, homólogo 1 de proteína Notchless, transportador 1 de adenosina 3'-fosfo 5'-fosfossulfato, proteína associada a Nucleus accumbens 1, biorientação de cromossomos na proteína 1 de divisão celular semelhante a 1, CDK5 e substrato 2 de enzima ABL1, tRNA putativo (citidina(32)/guanossina(34)-2'-O) -metiltransferase, subunidade Sen54 de endonuclease de splicing de tRNAs, proteína 2 do tipo beta-galactosidase-1, Proteína arquease, proteína tipo 1 de ligação à formina, subunidade 2 do fator de iniciação de tradução 2 eucariótico, homólogo da proteína zw10 de centrômero/cinetocoro, Piridoxal quinase, proteína tirosinafosfatase tipo 14 não receptora, fosfatidato citidililtransferase 2, fosfoproteína 8 da fase M, subunidade POP5 de proteína ribonuclease P/MRP, proteína 5A contendo domínio DENN, co-ativador 6 do receptor nuclear, UDP-N-acetil-hexosamina pirofosforilase, mediador da subunidade 22 de transcrição da RNA polimerase II, fator de transcrição COE2, proteína 1 semelhante a Niban, proteína semelhante a GREB1, proteína VIP36 de membrana integral vesicular, subunidade 6 da dinactina, proteína de antígeno 16 associada a esperma, proteína tirosinaquinase Abelson 2, receptor do fator de crescimento de opioide, receptor proteassomal de ubiquitina ADRM1, proteína associada ao receptor de ácido gama-aminobutírico, proteína tipo linfoma 9/CLL de células, protease aspártica do tipo retroviral 1, procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato 5-dioxigenase 3, arginina bifuncional desmetilase e lisil-hidroxilase JMJD6, histona-lisina N-metiltransferase SETD7, proteína 1 contendo domínio de homologia de pleckstrina e associada a Ras, proteína 2 semelhante ao fator de mortalidade 4, proteína KIF15 tipo quinesina, membro 1 da família B do domínio tipo homologia de pleckstrina, Proteína de dedo de zinco ubi-d4, proteína 1 contendo motivo KxDL,

proteína transmembranar 160, acil-CoA desidrogenase específica de cadeia muito longa, mitocondrial, subunidade beta do receptor de partículas de reconhecimento de sinal, modulador 3 de sinalização de proteína G pequena, Simporter 1 de lisofosfatidilcolina dependente de sódio, subunidade RPC5 de RNA polimerase III direcionada a DNA, proteína Tob2, proteína C8orf33 de UPF0488, subunidade RPC2 de RNA de polimerase III direcionada a DNA, homólogo 1 de proteína spire, cadeia beta de Espectrina, isoforma de proteína beta de transferência de fosfatidilinositol, não eritrocítica 2, proteína beta de ligação ao intensificador/CCAAT, interator 2 de Ras e Rab 2, histona-lisina N-metiltransferase 2D, ADP-ribose pirofosfatase mitocondrial, Peptidil-prolil cis-trans isomerase FKBP14, fator de transcrição AP-2 alfa (ativação de proteína 2 alfa de ligação a intensificador), isoforma CRA_c, proteína putativa do gene 3 de transformação de tumor da hipófise, proteína 1 reguladora da transcrição contendo domínio WW, subunidade de complexo AP-5 sigma-1, homólogo A da proteína EFR3, tubulina poliglutamilase TTLL7, proteína 3 do tipo BoIA, proteína 3 de dedo de zinco tipo Família MORC CW, subunidade 2 do fator de estimulação da clivagem 2, variante tau da subunidade 2 do fator de estimulação de clivagem, membro 5 da família A contendo domínio de homologia de pleckstrina, Coronina-2B, Arpin, Reticulon-1, Proteína centrosomal de 41 kDa, enzima de conjugação a NEDD8 Ubc12, proteína S100-A13, subunidade a de ATP-sintase, proteína 3A contendo domínio de fibronectina tipo III, proteína serina/treonina fosfatase 2A fosfatase de 56 kDa, isoforma delta de subunidade reguladora, fator 1 de maturação de lipase 1, proteína de interação com a proteína do gene 1 transformador de tumor da hipófise, proteína 1B contendo domínio GRAM, topoisomerase 3-alfa de DNA, proteína não caracterizada, dinamina-1, homólogo 23 da proteína do ciclo de divisão celular, fator SYF1 de splicing de Pré-mRNA, quinase 1 de adesão focal, proteína

adaptadora de SH2B 1, proteína do tipo supressor 1 de metástase do câncer de mama, proteína putativa N-metiltransferase FAM86B1, proteína quinase CLK1 de dupla especificidade, manutenção não estrutural de homólogo A do elemento cromossômico 4, Nefrocistina-1, trifosfato de ectonucleosídeo trifosfato difosfo-hidrolase 6, Homólogo da proteína LSM12, proteína 12 do tipo tubulina-tirosina ligase, proteína 57 repetida rica em leucina, fator 57 nuclear do tipo C do fator nuclear 1, polifosfato de difosfoinositolfosfato-hidrolase 3-alfa, interator 1 de Ras e Rab, membro 10 da família Acyl-CoA desidrogenase, Proteína 115 contendo domínio em bobina espiralada, proteína Serina/treonina-quinase B-raf, Arf-GAP com GTPase, repetição ANK e proteína 3 contendo domínio PH, proteína S15 ribossomal 28S, mitocondrial, ubiquitina E3-proteína ligase NEDD4, sintase tetra-hidrofolato monofuncional C1, mitocondrial, 3-hidroxi-butirato desidrogenase tipo 2, rico em cisteína com proteína 1 de domínio semelhante a EGF, proteína 1 do tipo MYM de dedo de zinco, tipo 2 de Exostosina, proteína 2 contendo domínio de ligação a peptidoglicano putativo e LysM, proteína 2 contendo motivo SLAIN, subunidade SMARCC1 do complexo SWI/SNF, Proteína corporal 1a multivesicular carregada, Proteína de montagem do citocromo c oxidase COX14, Proteína não caracterizada KIAA1522, Proteína KIF2C semelhante à quinesina, Proteína-cisteína N-palmitoiltransferase HHAT, Desoxiguanosina quinase, mitocondrial, membro 1 da subfamília G do canal dependente de voltagem de potássio, proteína 26 associada ao fator de transcrição da tireoide 1, proteína centrossômica de 89 kDa, supressor 1 de tumor putativo de zipper de Leucina, fator 6 de permuta de nucleotídeo Rap guanina, Histonilisina N-metiltransferase EHMT2, proteína C do grupo de anemia de Fanconi, Proteína 5 contendo domínio COBW, proteína 2 semelhante a MICAL, proteína de dedo de zinco 217, proteína CASC3, transamidase de ancoragem GPI, Caspase-8, Centrina-1, hidrolase 43 de

terminal carboxila de ubiquitina, proteína desglicase DJ-1, Proteína 2 contendo domínio BTBe dedo de zinco, proteína quinase quinase 1 ativada por mitogênio de especificidade dupla, proteína RhoE de ligação a GTP relacionada a Rho, Reticulon-3, Sialina, ligante de kit, coativador de receptor nuclear 3, proteína 2 associada à espectrina regulada por Calmodulina, membro 2 da família da proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich, Histone H1x, mães contra o homólogo decapentaplégico 6, proteína 2 de interação com o fator de transcrição 7, Proteína não caracterizada C17orf112, receptor de tirosina quinase de leucócitos, domínio PRELI contendo a proteína 3A, permutador de fosfato de açúcar 3, 3,4-bisfosfato 4-fosfatase de inositol tipo I, ubiquitina E3-proteína ligase TRIM38, subunidade pequena de DNA primase, membro 2 da família B de domínio semelhante a homologia de pleckstrina, proteína bifuncional endoplasmática de GDH/6PGL, D-beta-hidroxibutirato desidrogenase, mitocondrial, isozima L5 da hidrolase terminal de carboxil ubiquitina, proteína 1 semelhante a CLIC do canal do cloreto, proteína 7 contendo domínio SWIM do dedo de zinco, enzima 1A de decapagem de mRNA, Proteína J do centrômero, supressor 2 da via da proteína G, proteína CYR61, fator 35 de permuta de nucleotídeo guanina Rho, alfa-7 integrina, coativador transcricional YAP1, Proteína 2 rica em serina associada à espermatogênese, proteína 14 relacionada à miotubularina, proteína 2 semelhante a GATS, proteína 1 rica em serina responsiva ao estresse oxidativo 1, proteína derivada de elemento transponível 2 de Tigger, mediador da subunidade 20 de transcrição de RNA polimerase II, subunidade gama-12 de proteína G(I)/G(S)/G(O) de ligação a nucleotídeo guanina, Mediador da subunidade 25 de transcrição de RNA polimerase II, Proteína FAM84B, Proteína FAN, Proteína de interação com óxido nítrico sintetase, Estriatina, Proteína semelhante à fosducina, Homólogo fuzzy de proteína, proteína 3 relacionada a Tubby, proteína 1 contendo repeti-

ção de espectrina e domínio SEC14, proteína 1 semelhante a NHS, desmetilase 3A específica de lisina, proteína 2 de ligação a MAP3K7 e quinase 1 ativada por TGF-beta, domínio N-terminal de LON peptidase e proteína 1 do dedo RING, proteína 1 de ligação a DNA topoisomerase 2, proteína 3 contendo domínio MAP7, proteína 1 do domínio RING associado a BRCA1, RNA polimerase dirigida a DNA, mitocondrial, proteína 3 semelhante a GAS2, 8-oxo-dGTP difosfatase NUDT15 provável, proteína 2 contendo repetição de transmembrana e TPR, Selenoproteína N, proteína de dedo de zinco 383, membro 3 da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, proteína transmembrana 39A, Tetraspanina-10, Proteína Serina/treonina quinase LATS2, proteína BRF1, fator 2 indutor de apoptose, proteína semelhante a GLTSCR1, ativador 1 de transcrição de ligação à calmodulina, Syndecan-3, proteína não caracterizada C1orf198, homólogo 20 da proteína do ciclo de divisão celular, Proteína 19 contendo domínio SH3, Efrina-A5, Sinphilina-1, regulador dependente de actina associada à matriz relacionada a SWI/SNF do membro 1 da subfamília D de cromatina, Proteína FAM204A, Proteína quinase quinase 3 ativada por mitogênio de especificidade central, proteína nuclear associada a centro germinativo, proteína transportadora de proteínas Sec24B, UDPPutativo-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferase LOC100288842, Glicogenina-2, proteína 11 que contém o domínio de ligação a cálcio da mão EF, 6-fosfofructoquinase dependente de ATP, proteína semelhante à hidroxiacilglutathione-hidrolase, tipo hepática, proteína 13 de transferência lipídica relacionada à StAR, subunidade 3 da dinactina, alfa-internexina, membro da família SDR da desidrogenase/redutase no cromossomo X, subunidade 1 do fator de iniciação da transcrição IIA, Copina-2, Acil-CoA lisofosfatidilglicerol aciltransferase 1, Subunidade 4 de dolichil-difosfo-oligossacarídeo-proteína-glicosiltransferase, serina/treonina-quinase ativada por Fas, proteína

7A contendo domínio CCCH do dedo de zinco, Golgin-45, Oxidoreductase HTATIP2, Proteína relacionada à regeneração neuronal, ubiquitina E3 -proteína ligase TRIM23, Proteína 45 associada à triagem de proteína vacuolar, Transportador de ânion sulfato 1, Proteína não caracterizada C5orf42, Pequena ribonucleoproteína nuclear Sm D3, Selenoproteína K, antagonista/terminador de homólogo Bcl-2, metionina sulfoxido redutase de peptídeo mitocondrial, proteína 3 de ligação ao fator beta de crescimento transformador latente, proteína não caracterizada C11orf80, alfa integrina-11, proteína 12 de âncora de A-quinase, proteína Rab-1B relacionada à Ras, acetil-CoA carboxilase 2, proteína do motivo de ligação a RNA, 2 ligado a X, chaperona C específica de tubulina, Tensina-3, proteína não caracterizada CXorf57, receptor 3 de retenção de proteínas do lúmen ER, proteína de interação com homólogo 2 desabilitado, 5'-nucleotidase específica para fosfato de 7-metilguanosina, ataxina-2, Caveolina-2, transativador responsivo ao cálcio, Melanofilina, Proteína 130 contendo domínio espiral enrolada, alfa-actinina-3, serina/treonina-quinase ULK3, fator 2 de expressão da mielina, proteína multifuncional do tipo TRM112 da subunidade metiltransferase multifuncional, proteína FAM214A, membro 5 da subfamília KQT do canal dependente de voltagem de potássio, sialato O-acetilesterase, proteína ELFN1, proteína de ligação à TATA-box, proteína quinase quinase quinase 12 ativada por mitogênio, proteína de interação com Aurora quinase A, proteína 12 de interação com tetratricopeptídeo, fator de transcrição E2F4, proteína ligante 4 que contém o domínio CAP-Gly, glutamina sintetase, peptídeo de sinal tipo peptidase 2A, glucosídeo xilosiltransferase 1, proteína de interação com GEM, proteína de dedo de zinco 277, ubiquitina carboxil-terminal hidrolase 14, proteína transportadora mitocondrial Aralar1 de ligação ao cálcio, N(G),N(G)-dimetilarginina dimetilamino-hidrolase 1, proteína de ligação a GTP Rit1, proteína de Matriz Gla, glicoproteína de super-

fície celular MUC18, polipeptídeo N-acetilgalactosaminiltransferase 5, Calcifosina, proteína nuclear contendo sinal proteolítico PEST, serina/treonina quinase Nek7, Calpaína-3, proteína transportadora associada à membrana, subunidade B da ATPase de próton do tipo V, isoforma renal, Sialidase-4, proteína de dedo de zinco 552, proteína 2 do tipo colipase, membro 1 da subfamília G de cassete de ligação a ATP, Hidratase de fumarato, inibidor da proteína fosfatase 2, mitocondrial, proteína tirosina-quinase HCK, 2-oxoglutarato desidrogenase, mitocondrial, Proteína não caracterizada ENSP00000382042, Fosfatase do ácido testicular, Fosfatase do ácido lisossômico, Proteína FAM195A, Inibidor nuclear da proteína fosfatase 1, Componente do complexo do exossomo CSL4, Transportador 5 de aminoácido neutro acoplado ao sódio, Proteína arginina N-metiltransferase 5, proteína 2 contendo domínio M20 peptidase, Drebrina, epimerase do hidrato de NAD(P)H, 1-fosfatidilinositol 4,5-bifosfato fosfodiesterase beta-1, proteína 2 semelhante a DCN1, membro 9 da subfamília B de homólogo DnaJ, proteína 7 contendo os domínios NACHT, LRR e PYD, cistatina -B, Aldeído graxo desidrogenase, receptor de dopamina D(2), reticulon-2, proteína 6 contendo domínio COBW, cadeia leve da miosina 1/3, isoforma do músculo esquelético, proteína 2 contendo domínio de ligação a Ran do dedo de zinco, Peptidil-prolil cis-trans isomerase FKBP1A, membro 10 da superfamília de imunoglobulinas, proteína 2B semelhante a olfactomedina, subunidade 1 do complexo ativador de proteassoma, proteína putativa não caracterizada C10orf113, proteína dissulfeto isomerase TMX3, Plastina-2, proteína Transmembranar 14D, proteína 1 de dedo de zinco do tipo CXXC, semelhante a proteína 1 associada a Nck, alfa isoformas XLas da subunidade G(s) de proteína de ligação a nucleotídeo guanina, subunidade 10 do complexo integrador, Proteína FAM217A, subunidade o do complexo semelhante a HAUS augmin, candidato 1 a desenvolvimento de Mesoderma, proteína de dedo de

zinco 827, subunidade RPA49 de RNA polimerase I direcionada a DNA, Simplequina, homólogo 3 de proteína spinster, proteína S9 ribossomal 28S, mitocondrial, receptor de hormônio estimulador de melanócitos, Enteropeptidase, poli(A) polimerase gama, homólogo A de proteína 1 de processamento de RNA ribossômico,, proteína 15 contendo domínio de metaloproteinase e desintegrina, ativador da transcrição basal 1, ribonuclease K6, proteína de centrômero N, receptor olfativo 5K3, N-acetilactosaminida beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferase, isoforma A, Subunidade 1 reguladora de proteína serina/treonina fosfatase 6, receptor 1 do tipo imunoglobulina associado a leucócitos, proteína L44 ribossomal 39S, mitocondrial, regiões C da cadeia de Ig lambda-2, Sialoadesina, proteína expressa na orelha interna transmembrana, Tetraspanina-18, proteína-glutamina gama-glutamyltransferase 4, receptor de endotelina-1, proteína FAM127A, homólogo 1 de proteínas do período circadiano, proteína 2 do gene de suscetibilidade ao autismo, subunidade alfa-1G do canal de cálcio tipo T dependente de voltagem, homólogo 2 de proteína Hook, proteína 2 do tipo Y da ciclina, Membro 2 da família A contendo dobra BPI, família 2 do transportador de Solutos, membro 2 do transportador de glicose facilitado, proteína semelhante à peroxidasina, homólogo TOM6 da subunidade do receptor de importação mitocondrial, cadeia catalítica da gama quinase da fosforilase b, isoforma do músculo esquelético/coração, desidrogenase 1 de inosina-5'-monofosfato desidrogenase 1, proteína 3 rica em prolina e serina, proteína 54 rica em prolina e serina, proteína 54 contendo repetição de WD, proteína FAM117A, carboxilesterase 3, Proteína 7 da síndrome de Bardet-Biedl, componente do complexo de Exocisto 5, provável ATPase VA de transporte de fosfolípidos, proteína 1 de interação com fator de transcrição da leucemia pré-célula B, proteína 1 do tipo C-terminal MICAL, proteína Sec24C de transporte de proteína, Epiplaquina, Proteína 4 do tipo hi-

drolase 17 do terminal carboxil de ubiquitina inativa, isoforma da cadeia pesada de quinesina 5A, proteína 2 de ligação a proteoglicano e hialuronano, homólogo 46 da proteína de transporte intraflagelar, proteína KIF21B semelhante a quinesina, proteína 6B contendo domínio OTU, quimiocina 9 do motivo C-X-C, proteína não caracterizada CXorf23, proteína centrossômica da proteína B de 170 kDa B, proteína 2 tipo codificada específica de Y do testículo, LXR-beta de receptor de Oxisteróis, proteína 16 da região cromossômica da síndrome de Williams-Beuren, proteína do dedo de zinco 559, Proteína 3 rica em glutamato, proteína 2 semelhante a GLIPR1, membro 3 da família G contendo domínio de homologia de pleckstrina, proteína 4 semelhante a receptor putativo vomeronasal, gama-glutamyltransferase 6, proteína serina/treonina quinase pim-3, subunidade C de ribonuclease H2, Neu-rexina-3, Mucina-16, Manutenção não estrutural de homólogo 1 do elemento dos cromossomos, fosfoproteína associada a E2F, Proteína 1 de LIM de ligação à actina, Polimerase PAPD7 de poli(A) de RNA não-canônica, Fator 2 de ligação ao receptor nuclear, proteína 1 do tipo integrase do retrotransposon Gypsy, Transportador de monocarboxilato 4, proteína 60 contendo domínio em bobina espiralada, fosfolipase inativa D5, fator 1 de reticulação de microtúbulos, subunidade delta da ATP sintase, mitocondrial, proteína 2 contendo domínio de adesivo G, mitocôndrial, dissulfeto de proteína-isomerase A2, membro 9 da subfamília A de cassete de ligação a ATP, miosina-Ih não convencional, proteína 1 do tipo Band 4.1, Gigaxonina, proteína 6 contendo domínio de ligação a Acyl-CoA, receptor do complemento tipo 2, fator de alongamento eucariótico 2 quinase, homólogo da subunidade grande GTPase 1, tRNA (homólogo de uracil (54)-C(5))-metiltransferase, Nectina-1, proteína do dedo de zinco 460, proteína 2 contendo domínio de associação a Ras, proteína 3 de ativação de SLIT-ROBO Rho GTPase, Proteína Elk-4 contendo domínio ETS, pro-

teína 2 do tipo Nucleoporina, proteína 2 relacionada à subunidade de 35 kDa do fator auxiliar da ribonucleoproteína nuclear pequena U2, Bestrofina-3, Heparan-alfa-glucosaminida N-acetiltransferase, homólogo da proteína SGT1, colina-fosfato citidililtransferase B, Fibrilina-3, proteína 1 contendo motivos GPALPP, proteína feminina 1 de interrupção de Meiose, proteína Elk-3 contendo domínio ETS, Embigina, Proteína TFG, Fosfomanomutase 2, subunidade G 1 de prótons de ATPase do tipo V, Fator de transcrição T-box TBX20, beta-1,3-galactosiltransferase 5, receptor olfativo 12D2, subunidade alfa-5 da laminina, proteína O3 da caixa de garfo, Proteína Forkhead Box O3, membro 18 da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, inibidor da elastase de leucócitos, membro 9 da família 22 de transportador de soluto, Nuclease EXOG, membro 4 da família LGI de repetição rico em leucina, mitocondrial, Anosmina-1, proteína centrossômica de 152 kDa, fator de alongamento específico de selenocisteína, Hairy/intensificador de divisão relacionado à proteína 1 do motivo YRPW, fator B1 de fixação do Suporte, subunidade 2 do complexo b-c1 do citocromo, mitocondrial, proteína 8 de repetição de tetratricopeptídeo, Ubiquitina carboxil-terminal hidrolase 1, fosfolipídeo fosfatase 5, proteína de dedo de zinco 623, proteína de dedo de zinco 791, proteína de dedo de zinco com domínio KRAB e SCAN 1, proteína de dedo de zinco 397, O-acetil-ADP-ribose desacetilase MACROD1, região V-II BOH da cadeia de lambda de Ig, região V-I Walker da cadeia de Capa de Ig, proteína associada a MYCBP, proteína ribossomal 60S L36a, fosfolipase ABHD3, membro 9 da família do domínio TBC1, proteína 1 de ativação de GTPase de Ras, membro E2B da família 35 do transportador de Solute, Homólogo de flores do canal de cálcio, glicoproteína de superfície específica para células T CD28, proteína 9 contendo domínio de motivo alfa estéril, proteína 2 semelhante a hidroxisteroide desidrogenase, proteína 26 contendo motivo tripartite, vitamina D 25-

hidroxilase, fator SLU7 de splicing de pré-mRNA, proteína 75 contendo a repetição de WD, proteína de dedo de zinco 213, proteína de dedo de zinco 845, proteína Rab-6A relacionada com Ras, proteína de dedo de zinco 264, estradiol 17-beta-desidrogenase 8, proteína fosfatase 16 de especificidade dupla, homólogo C de proteína lin-7, Proteína vault principal, proteína 44 induzida por interferon, regulador A de pH de Golgi, etanolamina quinase 1, subunidade alfa reguladora de fosfatidilinositol 3-quinase alfa, proteína fosfatase 1K, mitocondrial, proteína transmembranar 222, proteína 2 que contém o domínio DC-STAMP, proteína 4 rica em prolina salivar básica, região WAT V-I da cadeia de capa de Ig, fibronectina, proteína 3 contendo domínio FERM, proteína de dedo de zinco 507, subunidade 8 do subcomplexo alfa 1 de desidrogenase NADH [ubiquinona], receptor olfativo 812, adaptador duplo para fosfotirosina e 3-fosfotirosina e 3 -fosfoinositida, subunidade 2 de fator de splicing 3A, cadeia pesada de Dineína 6, axonemal, antígeno de histocompatibilidade HLA de classe I, cadeia alfa A-30, triptofano 2,3-dioxigenase, proteína 1 do tipo MKL/miocárdio, fator de permuta de nucleotídeos 5 da guanina Rho, proteína 1 contendo domínio semelhante a fosfatase de proteína 2C, histatina-3, antígeno 47A de câncer/testículo, semelhante a proteína L36a ribossomal 603, proteína centrossômica de 97 kDa, proteína 3 associada ao receptor de hormônio da tireoide, beta-galactosídeo alfa-2,6-sialiltransferase 2, Fator de transcrição ETV6, gama-glutamyltranspeptidase 1, Supressão da proteína de tumorigenicidade 18, Calpaína-12, receptor 1 do neuropeptídeo FF, subunidade gama do complexo do tipo AP-1 tipo 2, proteína não caracterizada C2orf16, proteína 10 programada para morte celular, membro 2B da família do domínio TBC1, proteína contendo domínio SH2 hematopoiético, proteína 7B contendo domínio tipo 1 de trombospondina, proteína box Pax-9 emparelhada, Mucina-3A, 5-fosfo-hidroxil-L-lisina fosfo-liase, proteína da matriz extracelular FRAS1, proteína

transmembranar 201, proteína transmembranar 201, lipase monoacilglicerol ABHD12, proteína 1B relacionada à lipoproteína de baixa densidade, proteína 1A contendo domínio DENN, Proteína básica KIAA2018 contendo domínio hélice-alça-hélice, receptor olfativo 5H15, proteína 16A contendo repetição rica em leucina, proteína quinase tipo 1 dependente de cálcio/calmodulina, receptor 98 acoplado a proteína G, candidato a supressor de tumor 2, proteína 1 do retículo endoplasmático associada ao estresse 2, Anexina A7, Tetraspanina-8, proteína L12 de ribossomal 60S, provável RNA helicase DDX52 dependente de ATP, fosfato de ribulose 3-epimerase, fator de iniciação da tradução eucariótica 5B, ubiquitina carboxil-terminal hidrolase 40, receptor 6 associado à traço de amina, proteína 1 homeobox de repetição de tetrapeptídeo, subunidade reguladora 2 da proteína serina/treonina fosfatase 4, homólogo da proteína capicua, esfingomieline fosfodiesterase 3, subunidade alfa do tipo 5 da proteína do canal de sódio, subunidade B do tipo 2 da calcineurina, Subunidade alfa da CoA carboxilase-metilcrotonila, mitocondrial, proteína 12 contendo domínio BTB e repetição de Kelch, Titina, subunidade 1 do subcomplexo beta 1 de NADH desidrogenase [ubiquinona], fator de splicing SYF2 de pré-RNAm, proteína de dedo de zinco 215, cadeia alfa-6 (VI) de colágeno, proteína de dedo de zinco 491, fosfoenolpiruvato carboxiquinase citosólica [GTP], proteína do dedo de zinco 726, proteína 8 contendo domínio PDZ, proteína do dedo de zinco 470, glicose-6-fosfato translocase, Proteína bassoon, proteína de interação com TTC17 associada à ciliogênese, sulfato de heparano 6-O-sulfotransferase 2, Estabilina-2, Desmogleína-2, Membro 11 da superfamília do ligante do fator de necrose tumoral, Arginase-1, Repetina, cadeia alfa 1 da ATPase transportadora de potássio, chaperona 1 específica para C1GALT1, proteína UPF0729 C18orf32, colesterol 24-hidroxilase, Espermidina sintetase, proteína de interação com TRAF com proteína A que contém o domínio FHA, pro-

teína FAM173B, homólogo de proteínas de 10 kDa do tumor de células de Leydig, proteína 1 semelhante à proteína 2 associada ao inibidor 1 da angiogênese específica do cérebro, Fator de transcrição geral 3C polipeptídeo 4, Sinaptojanina-2, Proteína KIAA2022, Proteína associada ao fator regulador X, subunidade 3 de Prefoldin, Poli (ADP-ribose) glicoidrolase, classificação de nexina-29, 3-hidróxi-isobutiril-CoA hidrolase, mitocondrial, proteína 1 de ligação ao oxysterol, proteína 2 de domínio F-BAR e SH3 duplo, fator 1 de remodelação e espaçamento, homólogo B de proteína 16 de grânulos de zimogênio, Hidrolase carboxila-terminal 3 da ubiquitina, fator 2 de permuta de nucleotídeo da guanina Rap, cadeia pesada 1 de Dineína, axonemal, Dedicador da proteína 3 de citocinese, Nucleoporina p58/p45, proteína relacionada a MARCKS, proteína 2 contendo domínio MARVEL, proteína GGA2 de ligação ao fator de ribosilação ADP, nucleosídeo-trifosfatase relacionada ao câncer, miosina-VIIb não convencional, quinase do tipo 5 dependente de ciclina, Dol-P-Glc:Glc(2)Man(9)GlcNAc(2)-PP-Dol alfa-1,2-glucosiltransferase, proteína contendo repetição rica em leucina 40, membro 13 da família 7 transportadora de soluto, Aromatase, tromboxano-A sintase, proteína 1 suprarregulada da hipóxia, Translina, proteína 11 do tipo fator de ribosilação de ADP, domínio de Peptidil-prolil isomerase e proteína 1 contendo repetição de WD, Proto-oncogene vav, Proteína mab-21-tipo 3, Supressor de tumorigenicidade 7 semelhante a proteína, receptor de apolipoproteína B, proteína 2 relacionada à distrofina, receptor de Orexina tipo 1, proteína nucleolar 16, proteína L29 ribossomal 60S, cadeia alfa 2 da ATPase transportadora de potássio, permutador de bicarbonato de cloreto acionado por sódio, proteína não caracterizada C9orf171, repetição de Anquirina e proteína 1 contendo domínio LEM, Vasoibina-2, Nuclease putativa HARBI1, hialuronidase-4, membro A do grupo 6 da família C do receptor acoplada à proteína G, Nucleoporina Nup43, Delta (14)-esterol re-

dutase, ATPase ID de transporte de fosfolipídeos, proteína 1 de ligação ao GTP, proteína 8 contendo domínio do adesivo G, proteína 1 contendo domínio SEC7 e o motivo IQ, membro 13 da subfamília C de homólogo DnaJ 13, proteína 4 contendo domínio de repetição rico em leucina e tipo III da fibronectina, cadeia pesada 9 de Dineína, axonemal, cadeia pesada 10 de Dineína, axonemal, Proteína tipo 4 associada ao microtúbulo de equinoderme, receptor de melatonina tipo 1A, CTP sintase 2, Enzima ATG7 de ativação de modificador do tipo ubiquitina, pequena fosfatase 1 de polipeptídeo de RNA polimerase II do domínio carboxi terminal, fator 4 do citosol de neutrófilo, cadeia de colágeno alfa-2 (IV), homólogo C da Proteína unc-13, membro 4 da família do domínio TBC1, Acil-coenzima A sintetase ACSM5, mitocondrial, proteína 1 contendo domínio FH1/FH2, proteína 5 contendo domínio FYVE, RhoGEF e PH, proteína 54 associada a cílios e flagelos, homólogo 7 da dioxigenase alcB dependente de alfa-cetoglutarato alcB, mitocondrial, Proteína 7 contendo repetição de WD, fator de transcrição SOX-30, transportador de aminoácidos catiônicos 3, proteína quinase quinase 10 ativada por mitogênio, Glicano-4, proteína transmembrana com domínio de metalofosfoesterase, fator de transcrição SOX-6, proteína S14 ribossomal S28, mitocondrial, 21-hidroxilase esteroide, proteína 5 relacionada a XK, dipeptidase ácida ligada a N-alfa-acetilada 2, Mucina-17, Proteína 8 semelhante a butirofilina, Proteína de dedo de zinco 28, Proteína 9 contendo domínio da superfamília de facilitador principal, Proteína N associada a ribonucleoproteína nuclear pequena, proteína 42A contendo domínio espiral enrolada, Frizzled-4, proteína 49B contendo motivo tripartite putativo, receptor de quimiocina C-C tipo 9, proteína centrossômica de 72 kDa, receptor de adenosina A2b, proteína CREG1, purinoceptor P2X 7, proteína 44 somente de F-box, proteína 7 contendo domínio BEN, fator 11 de permuta de nucleotídeo da guanina Rho, proteína semelhante a tumor cere-

bral maligno letal (3), metaloredutase STEAP2, antígeno CD97, proteína putativa não caracterizada ENSP00000381562, isozima L3 da hidrolase de carboxil terminal da ubiquitina, proteína transmembrana 114, Leucina-vinte-homeobox, proteína Tob1, desoxirribonuclease-1 tipo 1, subunidade alfa-4 do receptor de acetilcolina Neuronal, antígeno linfocitário 86, Fosfoproteína ácida da matriz de dentina 1, proteína 1 de interação com estriatina, proteína do dedo de zinco 425, proteína 1 semelhante a fosfolipase C inativa, proteína tirosina fosfatase não receptora do tipo 2, proteína 1 de ligação ao cálcio modular relacionada à SPARC, proteína 4 contendo domínio NACHT, LRR e PYD, receptor olfativo 4K1, proteína ZNF207 contendo motivo GLEBS e interação com BUB3, proteína SSX4, proteína não caracterizada putativa ENSP00000383407, proteína 5B2 contendo domínio do fator A de ville Willebrand, subunidade 8C do citocromo c oxidase, mitocondrial, proteína 1 contendo domínio gag de retrotransposon, coativador de receptor Nuclear 2, subunidade alfa-2 da laminina, receptor tipo Toll 3, proteína 2 semelhante ao canal transmembrana, Proteína AP180 de montagem do revestimento de Clatrina, proteína do dedo RING 148, proteína ZFPM2 do dedo de zinco, fator neurotrófico da dopamina cerebral, proteína 1 contendo domínio PAZ específico para testículos e ovários, receptor 3 do tipo 1 vomeronasal, proteína 2 de intensificação de expressão do receptor, Secretogranina-1, Protocaderina-19, homólogo A da proteína RMD5, Proteína dopey-2, Proteína FAM193A, proteína de transporte da vesícula SFT2B, receptor de quimiocina tipo 4 C-X-C, Lectina 9 semelhante à ligação Ig ao ácido siálico, proteína 2 contendo domínio de repetição rico em leucina e o domínio de homologia da calponina, proteína 1 do complexo regulador de Dineína, subunidade delta do receptor de ácido gama-aminobutírico, subunidade CDC26 do complexo promotor da anáfase, subunidade alfa do fator Y de transcrição nuclear, miosina-XV não convencional, Receptor olfatório 5D18,

transportador de glicina dependente de sódio e cloreto 2, Peroxiredoxina-4, proteína 26 contendo repetição rica em leucina, proteína contendo repetição de WD de Distrofia miotônica, proteína de dedo de zinco 853, Integrina beta-6, membro 2 da família AF4/FMR2, proteína 2 de liberação de RAS guanila, proteína 8 contendo domínio espiral enrolada, Cornulina, metástase associada na proteína 1 do câncer de cólon, subunidade Tim17-B de translocase de membrana interna de importação mitocondrial, protocaderina Graxa 4, proteína transmembrana 205, receptor 1 de quimiocina CX3C, 5-fosfatase K de polifosfato de inositol, torsina-3A, proteína 1 de interação com PAX, indutor regulado pela proteína G de crescimento de neurite 3, Proteína 15 básica de hélice-alça-hélice de classe A, Glutathione peroxidase 7, proteína 2 de ligação ao cálcio da mão EF no N-terminal, região V-II MCE da cadeia pesada de Ig, proteína 3 contendo domínio de ferro-enxofre CDGSH, mitocondrial, Apolipoproteína L6, Sinapsina-2, Proteína de transporte de cloreto 6, dCTP pirofosfatase 1, receptor de histamina H1, componente X da proteína piruvato desidrogenase, mitocondrial, endonuclease de reparo de desemparelhamento PMS2, antígeno CD160, membro 3 da família 15 transportadora de soluto, tRNA dimetilaliltransferase, dependente de tRNA dimetilaliltransferase, subunidade alfa-1D do canal de cálcio do tipo L dependente de voltagem, mitocondrial, proteína Rab-30 relacionada à Ras, proteína do câncer mutante colorretal, Beta-1,4-galactosiltransferase 6, Exofilina-5, homólogo TSR3 da proteína de biogênese do ribossomo, Proteína 1 associada ao filamento de actina tipo 2, subunidade ERF3B de ligação ao fator GTP de liberação da cadeia peptídica Eucariótica, subunidade 5A do citocromo c oxidase, mitocondrial, Proteína ENL, proteína 2 de ligação à cauda citoplasmática do antígeno CD2, Neurabina-2, proteína 9 contendo domínio do fator A de von Willebrand, hidrolase carboxil terminal da ubiquitina 47, homólogo 2 do transportador mitocondrial, proteína

MNT de ligação a Max, proteína do complexo de poros nucleares Nup85, N-alfa-acetiltransferase 35, subunidade auxiliar NatC, GMP-AMP sintase cíclica, quinase 2 de cadeia leve de miosina, músculo esquelético/cardíaco, membro F da família 4 de domínio da lectina do tipo C, chaperona 4 de montagem de proteassoma, homólogo de COX15 da proteína de montagem do citocromo c oxidase, proteína 2 contendo domínio R3H, Proteína FAM46A, membro 10 da subfamília C de homólogo DnaJ, Androglobina, proteína 13C contendo domínio de repetição de anquirina, homólogo 1 Eyes Absent, Histona-lisina N-metiltransferase EZH2, Bistina, Dipeptidil peptidase 3, deletado na proteína 1 de tumores malignos do cérebro, membro 1 da família B contendo domínio de homologia de pleckstrina, proteína 4 associada à resistência a múltiplos fármacos, proteína de interação com CapZ, Mucina-20, proteína 2 semelhante a AFG3, Obscurina, membro J de lipase, subunidade 14B reguladora da proteína fosfatase 1, proteína KIFC2 semelhante à quinesina, seleção da nexina-19, Mucina-7, proteína putativa não caracterizada FLJ37218, proteína FAM78A, subunidade 7B do citocromo c oxidase, mitocondrial, proteína L17 ribossomal 39S, mitocondrial, marca-passo de interação com CLOCK, proteína RFX7 de ligação ao DNA, proteína EVI2B, ATPase 2 de transporte de Cobre, subunidade 8 do subcomplexo beta 8 de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, mitocondrial, subunidade beta do fator de ligação ao núcleo, proteína 2 semelhante a CWF19, proteína ligase RING1-ubiquitina E3, enzima E2 A de conjugação de ubiquitina, desoxirribonuclease-2-alfa, homólogo 80 de proteína de transporte intraflagelar, Proteína yippee tipo 3, Ativador de secreção dependente de cálcio 1, Proteína YIPF1, 7-desidrocolesterol redutase, Componente 6 do complexo de gama-tubulina, homólogo 140 da proteína de transporte intraflagelar, Ribonuclease 3, semelhante a glicoproteína 210 de membrana de poro nuclear, Proteína S100-A7, proteína AF-17, proteína E do

grupo de anemia de Fanconi, Subunidade catalítica da enzima E1 de ativação de NEDD8, proteína 97 contendo repetição de WD, proteína 1 hematológica e neurológica expressa, proteína não caracterizada C20orf195, molécula de adesão celular putativa dependente de glicosilação 1, fosfoproteína 1 corporal nucleolar e espiralada, homólogo 88 da proteína de transporte intraflagelar, Sindecano-1, proteína 9 relacionada à XK, proteína não caracterizada C9orf78, membro 5 da família cTAGE, glutaril-CoA desidrogenase, mitocondrial, proteína 2 neural específica induzível por BMP/ácido retinoico, proteína quinase 3 de interação com homeodomínio, antígeno estromal da medula óssea 2, Fator 2C de intensificação específico de miócito, Fator 2 derivado de células estromais, Proteína de membrana restrita a linfóides, Proteína 5 contendo repetição de WD, semelhante à Proteína H de ligação à miosina, Proteína 17 contendo domínio de desintegrina e metaloproteínase, proteína 2 de Malformações cerebrais cavernosas, enzima APOBEC-3C de edição de DNA dC-> dU, proteína FAM185A, Proteína 2 de ligação a elementos a montante, Homólogo VTA1 da proteína associada à seleção de proteínas vacuolares, membro 30 da família de domínio TBC1, molécula de adesão intercelular 1, Vesicular, superexpressa em câncer, proteína pró-sobrevivência 1, proteína 2 de membrana associada à cadeia de translocação, alvo de Nesh-SH3, proteína serina/treonina quinase VRK1, Proteína não caracterizada DKFZp434B061, proteína CHCHD2P9 contendo domínio de hélice-bobina-espiralada-hélice-bobina-espiralada putativo, mitocondrial, Ataxina-7, subunidade G do fator de iniciação da tradução Eucariótica 3, isoforma beta da subunidade A reguladora da proteína serina/treonina fosfatase 2A de 65 kDa, componente do complexo de Exocisto 3, Cathepsina B, ciclina-E1 específica de G1/S, hidrolase carboxil-terminal da ubiquitina 30, hidrolase carboxil-terminal da ubiquitina 51, proteína tipo 1 de acessório do receptor da interleucina-1, Proteína Anquirina-1, pro-

teína transmembrana 106C, Isoforma alfa da proteína de transferência de fosfatidilinositol, Transportina-2, Proteína do tipo poli-homeótico 3, Proteína do corpo multivesicular carregada 2b, Ubiquitina D, Homólogo unkempt de proteína do dedo RING, Proteína SMG7, Ubiquitina E3-proteína ligase RNF144A, Mediador da subunidade 15 de transcrição de RNA polimerase II, subunidade 8A do citocromo c oxidase, mitocondrial, flavoproteína 3 de NADH desidrogenase [ubiquinona], mitocondrial, ATPase de fusão à vesícula, RNA helicase DHX33 dependente de ATP Putativo, alfa-sinucleína, Anidrase carbônica 2, fator de complemento H, proteína 2 contendo domínio Eps associado a RalBP1, semaforina-3A, macro histona do núcleo H2A.2, Melanotransferrina, co-repressor transcricional 2 da família SKI, cadeia de colágeno alfa-1(VI), homólogo Dachshund 1, proteína BTG1, quinase dependente de ciclina 18, fator de transcrição T-box TBX2, proteína de ligação a IgGFc, subunidade alfa-1C de canal de cálcio tipo L dependente de voltagem, proteína de dedo de zinco 516, subunidade alfa de proteína G(olf) de ligação a nucleotídeo Guanina, antígeno 9 associado ao melanoma, Protocaderina gama-B2, proteína de dedo RING 112, fator de transcrição SOX-10, proteína de montagem de peroxissoma 12, cadeia alfa-1(XI) de colágeno, proteína 67 contendo motivo tripartite, transportador 5 de permuta H(+)/Cl(-), Provável ATPase VB transportadora de fosfolipídeos, Aldose redutase, fosfatase zeta de proteína tirosina tipo receptor, proteína KIF2A semelhante à quinesina, proteína arginil-tRNA-transferase 1, subunidade epsilon de ATP-sintase, mitocondrial, proteína alfa-quinase 2, hexoquinase putativa HKDC1, Proteína MTA1 associada à metástase, proteína 2 semelhante à Seizure 6, proteína 2 do canal de cloreto, RNA 3'- terminal Fosfato ciclase, proteína 4 de ligação a Poli(rC), proteína 1 de resistência à oxidação, cadeia leve 4 de Quinesina, ubiquitina E3 - proteína ligase TR333, proteína tirosina fosfatase gama do tipo receptor, homólogo 8 de proteínas

Cromobox, catepsina F, Integrina beta-8, membro A da família 11 do domínio de lectina do tipo C, queratina, Proteína 1A contendo domínio SAM, citoesquelética 27 do tipo I, e repetição de anquirina, fator 2-alfa quinase 4 de iniciação da tradução eucariótica, proteína ig-h3 induzida por fator de crescimento transformador beta, homólogo de proteína Jerky, Fucose-1-fosfato guanililtransferase, membro 13 da subfamília A de cassetes de ligação a ATP, transportador de fosfato dependente de sódio 2, proteína de fibra densa externa tipo 2, ciclina-D1 específica de G1/S, subunidade catalítica de 3-quinase fosfatidilinositol tipo 3, proteína da família Q GTPase relacionada à imunidade, transmembrana O-metiltransferase, Transportador de sulfato, homólogo A de Proteína eva-1, proteína tirosina fosfatase auxilina Putina, proteína 11 e repetição de anquirina e SOCS box, Proteína cordon-bleu, Bestrofina-1, Fator A de ligação ao ribossomo putativo, mitocondrial, Protocaderina gama-A2, Formina- 1, membro 2 do grupo D da subfamília do receptor nuclear, receptor D da interleucina-17, Rootletina, incorporador de Serina 5, receptor ionotrópico de Glutamato, cainato 3, Plexina-A2, homólogo A de tRNA (uracil-5-)-metiltransferase, Proteína 60 contendo repetição de WD, Hemicentina-1, ubiquitina E3-proteína ligase MIB2, glicoproteína 1 de membrana associada a lisossomo, Proteína 1 contendo domínio de cadeia pesada de Dineína, proteína 1 não caracterizada C17orf51, proteína C6orf120 de UPF0669, proteína 7 relacionada a La, proteína RFX5 de ligação a DNA, alfa-1-sintrofina, proteína da síndrome de Nance-Horan, proteína 3 relacionada a Dickkopf, subunidade alfa-1H do canal de cálcio tipo T dependente de voltagem, antígeno de histocompatibilidade HLA de classe I, cadeia alfa A-69, proteína 18 de repetição F-box/LRR, proteína 1 contendo domínio de Arrestina, guanilato-quinase associada à membrana, Proteína 2 contendo domínio WW e PDZ, proteína tirosina fosfatase mu do tipo receptor, proteína 12 contendo domínio de tioredoxina, receptor A3 acoplado à proteí-

na G de adesão, proteína de homólogo bacteriano co-transcrito com prolina sintase, família 52 de transportador de Solutos, transportador de riboflavina, membro 2, regulador da condutância transmembrana da fibrose cística, proteína KIF3C tipo quinesina, receptor da endotelina B, Sideroflexina-3, cadeia tubulina alfa-3E, proteína 3 de dedo RING contendo domínio SH3, proteína Di-Ras2 de ligação a GTP, proteína 2 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade, Pirina, proteína do gene 6C contendo repetição de Trinucleotídeo, Proteína do grupo B de anemia de Fanconi, fator VIII de coagulação, ubiquitina E3-proteína ligase TRIM13, receptor de ácido lisofosfatídico 1, cadeia de colágeno alfa-1(XXII), cotransportador de glicose-sódio de baixa afinidade, proteína de densidade regulada, Proteína não caracterizada C15orf52, proteína 6 o domínio SWIM do dedo de zinco, Protocaderina gama-A12, subunidade alfa-3 da Importina, Cubilina, homólogo DVL1P1 desorganizado da proteína de polaridade do segmento putativo, proteína do núcleo de Aggrecan, Proibitina-2, proteína 33 de ativação da Rho GTPase, proteína 3 relacionada à miotubularina, subunidade alfa reguladora da Fosforilase b quinase, isoforma do músculo esquelético, proteína biotina ligase, 1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato fosfodiesterase beta-4, proteína AHNAK2, inosina trifosfato pirofosfatase, Caderina-2, DNA helicase MCM9, Subunidade catalítica SEC11B do complexo de peptidase putativa de sinal, membro 6 da família de proteína contendo repetições semelhantes ao Maestro heat, subunidade alfa-2 da Prolil 4-hidroxilase, proteína DGCR2/IDD de membrana integral, proteína de dedo de zinco 469, proteína 1 contendo domínio de Sorbina e SH3, proteína 5 associada à resistência a múltiplos fármacos, proteína 3 da região crítica da síndrome de Down, e proteína do tipo 10 contendo domínio da imunoglobulina e V-set, Coronina-6, proteína KIF13B semelhante à quinesina, homólogo 2 de Tribbles, proteína de ligação a STAM, homeobox 2 de ligação à E-box do dedo de

zinco, proteína 5 contendo domínio FERM, Tropomodulina-2, fator 1 de ligação ao intensificador de linfóide, receptor geral de proteína de suporte associada a fosfoinosídeos 1, Dedicador de proteína 10 de citocinese, Proteína ITFG3, proteína beta-8 de choque térmico, receptor secretor de fosfolipase A2, proteína 6 contendo os domínios FYVE, RhoGEF e PH, Proteína SOWAHB contendo domínio de repetição de anquirina, Nurim, proteína GPR137C de membrana integral, queratina, receptor Netrin UNC5A, citoesquelético 1b tipo II, proteína tirosina fosfatase C do tipo receptor, proteína KIAA1549 de UPF0606, proteína Nova-1 de ligação a RNA, proteína do dedo do zinco 317, Lisofosfatidilcolina aciltransferase 2, Aspartato aminotransferase, mitocondrial, Histona-lisina N-metiltransferase SETDB1, Frizzled-1, membro 11 da sub-família C de cassete de ligação a ATP, Arf-GAP com domínio SH3, proteína 3 contendo domínio de repetição de ANK e PH, proteína 2C de transporte de fosfato dependente de sódio, cadeia leve de Dineína 4, axonemal, quinase 3 dependente de ciclina, gama-carboxilase dependente de vitamina K, proteína KCTD15 contendo domínio BTB/POZ, proteína FAM58A relacionada à ciclina, proteína 2 contendo motivo tripartite, nucleotídeo 3',5'-cíclico fosfodiesterase 1C dependente de cálcio/calmodulina, subunidade beta-4 de proteína de ligação a nucleotídeo Guanina, enzima ATG10 de conjugação semelhante à Ubiquitina, Proteína SMG8, UDP-N-acetilglucosamina transferase bifuncional putativa e deubiquitinase ALG13, homólogo 1 de cutículas despidas de proteína, Proteína S100-A1, Antígeno paraneoplásico Ma2, Proteína transmembranar 106B, Hefestina, domínio POU, classe 2, fator de transcrição 1, Maltase-glucoamilase, intestinal, proteína 8B contendo domínio Kelch, proteína 1 contendo domínio VWFA e cache, isoenzima 5 da Adenilato quinase, proteína KCTD9 contendo domínio BTB/POZ, Anquirina-3, Membro 8B da família do domínio TBC1, proteína 56 de transporte intraflagelar, receptor 56 acoplado à proteína G,

protocaderina graxa 3, proteína 2 de ligação à cortactina, oxidase do ácido 5,6-di-hidróxi-indol-2-carboxílico, proteína 1 de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas, fator de biogênese do peroxissoma 1, subunidade 9 do subcomplexo alfa de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, mitocondrial, Ropporina-1A, Histona desacetilase 11, cadeia de colágeno alfa-1(VIII), proteína 1 contendo domínio HIT do dedo de Zinco, quinase de interação com Citron Rho, Proteína não caracterizada C20orf194, Permutador 1 de sódio/potássio/cálcio, Proteína box emparelhada Pax-1, Proteína Homeobox TGIF1, Membro 4 da superfamília de Transmembrane 9, proteína 1 contendo domínio sushi e CUB, proteína 1 da matriz extracelular relacionada a FRAS1, proteína 1 de repetição rica em leucina, Proteína FAM127B, 2-hidroxiacilsulfingosina 1-beta-galactosiltransferase, proteína do gene 1 da região candidata a supressor de tumor de Glioma, Tectônica-1, proteína de dedo de zinco 618, proteína palmitoil tioesterase 1, quinase 36 de proteína serina/treonina, proteína 31 de repetição de tetratricopeptídeo, Neurobeachina, Adenosil-homocisteinase 3, Homólogo da proteína da cauda falciforme, Fibrocistina, Proteína 2 semelhante a Mastermind, Frizzled-8, Proteína SFT2C de transporte da vesícula, Proteína 2 do tipo Pectanex, Supressão da proteína tumorigenicidade 5, proteína 10 contendo domínio do Dedo de zinco e BTB, metaloproteinase-24 de Matriz, fator de biogênese peroxissômica 19, proteína piccolo, Prostaglandina redutase 1, cotransportador eletrogênico 4 de bicarbonato de sódio, proteína 3 contendo domínio Neuronal PAS, proteína 2 de homólogo even-skipped de Homeobox, Queratina, Proteína Jumonji, citoesquelética 3 do tipo II, lipoproteína lipase, proteína 27 alfa induzível por interferon, mitocondrial, proteína 1 contendo domínio da mão EF e tipo ZZ do dedo do zinco, proteína 3 de resposta precoce à indução de mesoderma, transportador de nucleosídeo equilibrador 1, Prominina-2, proteína 39 contendo domínio de dedo do zinco e BTB, proteína 12A de choque

térmico de 70 kDa, transportador 1 de creatina dependente de sódio e cloreto, proteína 23 de ativação de Rho GTPase, fator neurotrófico ciliar, transportador multivitamínico dependente de sódio, Elastina, sulfato de heparan bifuncional N-desacetilase/N-sulfotransferase 3, fosfoproteína estável ao ácido e ao calor de 28 kDa, proteína tirosina fosfatase T do tipo receptor, Subunidade beta da proteína farnesiltransferase, proteína tipo 3B associada à contactina, membro 11 da subfamília B de homólogo DnaJ, proteína 6B semelhante à actina, receptor 143 acoplado à proteína G, fosforilase do nucleosídeo purina, transportador de ânions de testículo 1, homólogo C de proteína 2 de interação com o disco, Transportador de zinco ZIP14, proteína 1 contendo domínio da pseudouridilato sintase de RNA, ubiquitina E3-proteína ligase HERC2, fosfatase do ácido lisofosfatídico tipo 6, proteína 2 de ligação ao elemento modulador de glicocorticoide, receptor do complemento tipo 1, Fibrilina-2, Substrato 1 do tipo não receptor de proteína tirosina fosfatase, Miosina-IIIb, cadeia de colágeno alfa-2(XI), cadeia de colágeno alfa-1 (III), cadeia de colágeno alfa-3(IV), cadeia de colágeno alfa-3(IV), corepressor 2 REST, cadeia de colágeno alfa-1(V), proteína tirosina fosfatase não receptora do tipo 21, proteína 1 contendo domínio FH2, fator MAT1 de montagem da quinase de ativação de CDK, alfa-1,3-manosil-glicoproteína 4-beta-N-acetilglucosaminiltransferase B, Proteína-metionina sulfóxido oxidase MICAL1, proteína 8 de âncora de A-quinase, quinase alfa-6 de proteína ribossomal S6, queratina, proteína de interação com PH, proteína de interação com poliadenilato 2, citoesquelética 71 tipo II, hemicentina-2, complemento C3, biotinidase, proteína imunomoduladora de células T, proteína 14 contendo domínio CCCH do dedo de zinco, molécula de adesão de células neurais, Roporina-1B, proteína C10orf90 centrossômica, fator 15 de crescimento/diferenciação, Sex comb na proteína 2 do tipo midleg, proteína tipo 6 associada ao microtúbulo Equinodérmico, Fibrocistina-L,

exonuclease 1 semelhante a DIS3, anidrase carbônica 14, proteína SEC22c para tráfico de vesículas, proteína C10orf11 contendo repetição rica em leucina, Proteína de dedo de zinco 879, translocador UDP-galactose, proteína 13 contendo domínio alfa/beta hidrolase, homólogo de proteína EURL, porfobilinogênio desaminase, proteínas 1A/1B cadeia leve 3B associadas a microtúbulo, proteína reguladora de crescimento derivada de melanoma, fator de crescimento derivado de plaquetas D, provável dimetiladenosina transferase, proteína 5 contendo domínio de associação a Ras, Consortina, fator de transcrição Sp1, Derlina-2, membro 35 da família 25 do transportador de Solutos, Receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 2, manose-6-fosfato isomerase, proteína do tipo Raly de ligação a RNA, syntaxexina-7, proteína 2 contendo domínio de Exonuclease 3'-5', globosídeo alfa-1,3-N-acetilgalactosaminiltransferase 1, membro 3 da família de cadeia curta de Acil-CoA sintetase, mitocondrial, membro 1 da família H contendo domínio de homologia de pleckstrina, 2-tiouridilase 1 específica de tRNA mitocondrial, 4-epimerase de UDP-glicose, subunidade alfa-2/delta-2 de canal de cálcio dependente de voltagem, Proteína KIF1B semelhante a quinesina, proteína relacionada à anidrase Carbônica, homólogo de Tribbles 1, retinol aciltransferase de lecitina, ativador de plasminogênio do tipo tecido, subunidade beta-1 Laminina, proteína de dedo de zinco basonuclina-1, proteína 1 de invasão de linfoma T e de indução de metástases, proteína 1 de ligação ao intensificador de adipócitos, Estradiol 17-beta-desidrogenase, proteína ORF2 do elemento retrotransponível LINE-1, proteína 25 contendo domínio SCAN e dedo de zinco, Proteína quinase 1 associada a AP2, proteína 2 de interação com a bainha fibrosa, proteína 4 do fator de choque térmico, receptor 6 acoplado à proteína G contendo repetições ricas em leucina, proteína 10 transmembranar induzida por interferon, ubiquitina E3-proteína ligase RNF13, canal 4 dependente de nucleotídeo cíclico ativado por

hiperpolarização de potássio/sódio, homólogo sem proteína, proteína 2 contendo repetição de Integrina-alfa FG-GAP, Neprilisina, proteína 34 contendo repetição rica em leucina, proteína 2 ligada contendo repetição de Armadillo, quinase 4 do receptor acoplado à proteína G, quinase 6 do receptor acoplado à proteína G, cadeia beta da glicoproteína CD8 da superfície das células T, seleção de nexina-13, cadeia de metilcrotonoil-CoA beta carboxilase, mitocondrial, proteína 4 do complexo alongador, regulador 1 uniporter de cálcio mitocondrial, proteína do dedo de zinco 382, enzima E2 Nde conjugação de ubiquitina, diacilglicerol quinase zeta, homólogo A de proteína unc-119 A, alfa-2-macroglobulina, proteína 1 contendo domínio EVH1 relacionada à Sprouty, homólogo 1 da proteína de castor de dedos de zinco 1, Proteína-metionina sulfóxido oxidase MICAL3, subunidade beta reguladora da fosforilase b quinase, cadeia alfa-1A de tubulina, proteína 7 associada à resistência a múltiplos fármacos, proteína 9 de células B CLL/linfoma, cadeia alfa-1 (IV) de colágeno, Nebulina, fator 4 de splicing rico em serina/arginina, miosina-VIIa não convencional, proteína SCaMC-2 de transporte mitocondrial de ligação ao cálcio, proteína S2 ribossomal 28S mitocondrial, fator 2 estimulador a montante, permutador de sódio/potássio/cálcio 5, proteína sidekick-1, antígeno 6 associado ao melanoma, Proteína de transporte de vesícula USE1, proteína 2C de ativação de SLIT-ROBO Rho GTPase, Plexina-A3, ubiquitina E3-proteína ligase de RNF139, provável helicase de RNA dependente de ATP DHX58, proteína serina/treonina quinase Sgk3, proteína 1 semelhante a IRRE, Lactoperoxidase, proteína 4 de ligação ao domínio SH3, proteína R do centrômero, membro 2 da família M do domínio de Homologia de pleckstrina, receptor 2 do peptídeo natriurético atrial 2, subunidade beta-2 da laminina, proteína do dedo de zinco ZIC 1, Puratrofina-1, fosfodiesterase 8B de 3',5'-cíclica específica de cAMP e insensível ao IBMX de alta afinidade, treonina-sintase tipo 2, interleu-

cina-24, isoforma de subunidade-beta catalítica da 3 quinase de 4,5-bifosfato, Navegador de neurônios 1, proteína 1 contendo motivo KDEL, ceramida sintase 1, homólogo de proteínas mitocondriais de montagem de COX, membro 4 da subfamília A de homólogo DnaJ, Proteína de permuta aniônica 3, Adenilato ciclase tipo 1, Plexina-D1, Procolágeno galactosiltransferase 1, Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1, Proteína transcricional SWT1, Copina-9, Homólogo 1 da proteína HEG, Proteína transmembrana 98, Proteína do dedo de zinco ZIC 2, proteína serina/treonina quinase de RAC-gama, Proteína FAM184A, Fator de transcrição Dp-2, proteína quinase TNK1 não receptora de tirosina, GPI manosiltransferase 1, membro 2 da família 41 de transportador de Solutos, proteína do motivo de ligação a RNA, cromossomo X, alfa-fetoproteína, receptor alfa de progesterona de membrana, proteína centrossômica de 135 kDa, antígeno B1 associado ao melanoma, Proteína salva-vidas 4, proteína do dedo de zinco ZFAT, Proteína do dedo de zinco 92, Proteína do dedo de zinco 708, Homólogo do fator de expansão de órgãos digestivos, Proteína shisa-4, Proteína 1 semelhante a alfa-2-macroglobulina, cadeia de colágeno alfa-1(XX), transportador de dicarboxilato mitocondrial, subunidade alfa-2/delta-1 do canal de cálcio dependente de voltagem, proteína 15 contendo domínio de tioredoxina, Subunidade catalítica de Calpaína-2, proteína-glutamina gama-glutamyltransferase 5, subunidade 3 do complexo de transcrição CCR4-NOT, exonuclease de RNA putativa NEF-sp, Torsina-1B, subunidade 3 do fator de transcrição geral IIH, proteína 1 contendo domínio RWD, Proteína semelhante a quinase N-terminal, Proteína 3 contendo domínio espiral enrolada e transmembranar, Proteína tipo 4 associada a contactina, proteína de repetição de Armadillo deletada na síndrome velo-cardio-facial, proteína 20 de ligação a RNA, proteína 180 contendo domínio espiral enrolada, Proteína Bop, proteína serina/treonina quinase MRCK gama, provável palmitoil-

transferase ZDHHC24, proteína ZXDA ligada ao dedo de zinco X, transportador de zinco ZIP1, Tastina, Proteína de dinâmica mitocondrial MID49, Proteína transmembranar 132B, Receptor 3 de Efrina tipo B, Glicano-6, Proteína 46 somente de F-box, Provável E3 SUMO-proteína ligase RNF212, metaloproteinase-17 de Matriz, proteína serina/treonina quinase 32A, receptor F3 acoplado à proteína G de adesão, Classificação da nexina-10, proteína 1 contendo domínio BTB/POZ, Fosfatidilinositol 5-fosfato 4-quinase tipo 2 beta, Coativador constitutivo da proteína 2 semelhante a PPAR, canal 3 dependente de nucleotídeo cíclico ativado por hiperpolarização de potássio/sódio, fator de transcrição contendo gancho AT, Legumaína, receptor de ácido retinoico RXR-beta, Mucina-19, proteína UBFD1 contendo domínio de ubiquitina, Proteína Rab-38 relacionada à Ras, proteína 4 contendo bromodomínio, mRNA específico de Cap (nucleosídeo-2'-O-)-metiltransferase 1, proteína 1 associada à Ubiquitina, Periaxina, proteína O-manosil-transferase 1, metalofosfoesterase MPPED2, Proteína deacetilase sirtuína-2 dependente de NAD, proteína deacetilase sirtuína-3 dependente de NAD, mitocondrial, proteína 1 relacionada ao coativador de receptor gama ativado por proliferador de Peroxissoma, proteína 2 de homeobox do dedo de zinco, Proteína transmembranar 3 rica em prolina, transportador de zinco ZIP12, subunidade alfa reguladora de fosforilase b quinase, isoforma hepática, Caprina-2, dedo de zinco com proteína de domínio peptidase específica para UFM1, protocaderina-15, domínio POU, fator de transcrição 2, classe 6, subunidade lábil de ácido do complexo de proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina, proteína 2 da polipose coli adenomatosa, tioredoxina redutase 2, mitocondrial, proteína 29 semelhante a Kelch, proteína de ligação ao DNA RFXANK, GPI manosiltransferase 2, subunidade 6 do fator de especificidade de Clivagem e poliadenilação, subunidade 6 do fator de especificidade de poliadenilação, Prote-

ína 12 relacionada à miotubularina, fator de ossificação contendo do-
 mínio SUN, membro 34 da família 25 de transportador de Solutos, pro-
 teína CLN8, proteína semelhante à beta-galactosidase-1, proteína qui-
 nase 1 ativada por mitogênio, proteína 3 contendo domínio EH, proteo-
 lipídeo mitocondrial de 6,8 kDa, proteína quinase 1 associada à morte,
 proteína 1 espiral enrolada induzível por RB1, exostosina tipo 1,
 fator nuclear relacionado à proteína de ligação a capa-B, Proteína de
 dedo de zinco 512B, proteína 3 relacionada à di-hidropirimidinase, hi-
 drolase 53 carboxil terminal de ubiquitina inativa, glicoproteína de
 membrana neuronal M6-a, proteína de ligação ao DNA SATB1, proteí-
 na C1 de Forkhead box, subunidade alfa de subunidade B'' reguladora
 de proteína serina/treonina fosfatase, motivo de ligação a RNA, proteí-
 na 3 de interação de cadeia simples, Protocaderina gama-A9, proteína
 Nova-2 de ligação a RNA, Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase,
 transportador de ácido siálico-CMP específico para testículos, GPI
 etanolamina fosfato transferase 3, homólogo B de Proteína EFR3, pro-
 teína 3 contendo domínio de sushi e CUB, Fator 15 semelhante a Kru-
 eppel, proteína tirosina fosfatase capa do tipo receptor, transportador
 de prolina dependente de sódio, homólogo 1 da Proteína fosfatase
 Slingshot, dipeptidase Beta-Ala-His, proteína SRPX contendo repeti-
 ção Sushi, proteína 3 associada à espectrina regulada por calmoduli-
 na, Inibidor 2 da via do fator tecidual, subunidade 5 reguladora da fos-
 foinositida 3-quinase 5, proteína 1 dos domínios de repetição de múlti-
 plas anquinas e SH3, proteína Homeobox SIX5, Exonuclease putativa
 GOR, proteína não caracterizada KIAA0556, proteína 1 contendo repe-
 tição de TPR e transmembranar, proteína 3A contendo domínio SH2,
 proteína sombra de príon, Mucina-5B, subunidade d de ATP sintase,
 mitocondrial, proteína 2 transformadora 2 contendo bobina espiralada
 ácida, Proteína transmembranar 238, proteína serina/treonina quinase
 WNK2, acrosina, proteína 18 contendo domínio de metaloproteinase e

desintegrina, Proteína 3 associada à BAI1, ICK de serina/treonina quinase, fator de transcrição A2 relacionado a Doublesex e mab-3, proteína UPF0609 C4orf27, proteína C4orf27 de UPF0609, proteína 3 de ligação a DNA de fita simples, proteína ENO4 semelhante à Enolase, Dedicador da proteína 6 de citocinese, Proteína de distribuição nuclear nudE-tipo 1, Glicogenina-1, proteína M160 rica em cisteína do receptor Sequestrador M160, Estatmina-3, proteína quinase quinase quinase quinase 5, proteína Sec24D transportadora de proteína, Pró-proteína convertase subtilisina/cexina tipo 7, subunidade 10 reguladora de proteína serina/treonina fosfatase 1, cadeia pesada de Dineína 8, axone-mal, membro 2 da família SDR de desidrogenase/redutase, mitocondrial, fator de complemento I, ubiquitina E3-proteína ligase TRIM63, Liprina-alfa -2, Proteína Shroom4, membro 2 da subfamília H do canal dependente de voltagem de potássio, proteína 31 de ativação de Rho GTPase, proteína 37 de repetição de tetratricopeptídeos, proteína 37 de repetição de receptores tetratricopeptídicos, proteoglicano 1 da matriz interpotorreceptora, modulador Nodal 1, Proteína tirosina delta fosfatase do tipo receptor, proteína de maturação do ribossomo SBDS, membro 2 da subfamília A de cassete de ligação a ATP, proteína de dedo de zinco 423, fator de transcrição SOX-5, proteína D3 Forkhead box, homólogo 2 de proteína NipSnap, proteína não caracterizada C11orf96, cadeia alfa-2 (V) de colágeno, fator de transcrição CP2 de alfa-globina, proteína da síndrome de Ellis-van Creveld, EMILINA-1, queratina, apolipoproteína E, citoesquelética 24 tipo I, Proteína 2 rica em cisteína e glicina, Proteína fantom, Proteína Homeobox Hox-B9, Apolipoproteína C-II, Regulador da sinalização da proteína G 12, Proteína 90 contendo repetição de WD 90, proteína contendo domínio YrdC, mitocondrial, proteína 6 contendo domínio BED do dedo de zinco, isopeptidase desumilante 1, homólogo 1 de proteína asteroide, proteína transportadora mitocondrial de 2-oxoglutarato/malato, proteína

de membrana lisossômica glicosilada, Sulfato sintase 2 de condroitina, 6-fosfofructo-2-quinase/frutose-2,6-bisfosfatase 2, receptor SorCS1 contendo domínio VPS10, proteína C3orf70 de UPF0524, proteína 2 contendo domínio semelhante a tiosulfato sulfuriltransferase/rodanese, Manosil-oligossacarídeo 1,2-alfa-manosidase IB, proteína 2 contendo domínio PDZ, proteína 6 específica para interrupção do crescimento, proteína Homeobox Hox-A4, fator homólogo do ETS, subunidade do complexo DBIRD ZNF326, ativador 1 da quinase dependente de ciclina 5, subunidade 3 do complexo de peptidase sinal, homólogo 3 da Proteína Hook, Receptor de TGF-beta do tipo 1, Fosfatidilserina sintase 1, antígeno de histocompatibilidade HLA de classe II, cadeia beta DM, membro 6 da família 22 de transportador de Soluta, Mucolipina-1, proteína 5 de interação com a família Rab11, subunidade alfa eIF-2B do fator de iniciação da tradução, proteína 8 de processamento de RNA ribossômico, Nidogênio-2, proteína 1 do dedo RING do grupo Polycomb 1, autoantígeno B do centrômero principal, proteína transmembranar 121, proteína 7 de repetição de F-box/LRR, antígeno de histocompatibilidade HLA de classe I, cadeia alfa Cw-17, proteína 11 contendo domínio BTB e dedo de zinco, ribonucleoproteína nuclear heterogênea H2, proteína de interação com gancho e FTS, membro 3 da família de LGI de repetição rica em leucina, proteína 45 de dedo de zinco, Proteína 3 neuronal transmembranar de repetição rica em leucina, hidrolase carbóxi-terminal da ubiquitina 13, proteína 1 de homeobox de neurônios motores e pâncreas, fator de transcrição MafF, proteína 8 do dedo de zinco no domínio PR, proteína 1 contendo repetição de Armadillo, fosfoglucomutase 1, subunidade gama da subunidade B" reguladora da proteína serina/treonina fosfatase, Proteína 9 associada ao microtúbulo, Membro 3 da superfamília da imunoglobulina, proteína 1 semelhante a Sal, Proteína Homeobox Hox-D9, Proteína do dedo de zinco 175, RNA helicase DDX39A dependente de ATP,

Proteína fosfatase 1J, Inibidor da protease C1 do plasma, subunidade 3F reguladora da proteína fosfatase 1, proteína 4 semelhante ao canal transmembranar, Adenilato quinase 9, Raftlina-2, fator de transcrição dependente de AMP cíclico ATF-6 alfa, Sestrina-2, proteína 10 ligada ao receptor de fator de crescimento, Regulador da sinalização da proteína G 20, subunidade beta comum do receptor de citocina, manosil-oligossacarídeo 1,2-alfa-manosidase IA, homólogo de fosforibosiltransferase de Uracila, Caspase-4, transportador 2 de glutamato vesicular, provável ATPase IH de transporte de fosfolipídeos, proteína LMBR1L, metalofosfesteresterase 1, Delfilina, proteína 5 relacionada à proteína de ligação a Oxisterol, metaloproteinase-14 de matriz, Etanolamina quinase 2, Subunidade 21 reguladora da proteína fosfatase 1, homólogo 3 da dioxigenase alkB dependente de alfa-cetoglutarato, Proteína 91 contendo domínio em bobina espiralada, proteína centrossômica de 290 kDa, fator de transcrição HIVEP3, fator de transcrição AP-2-epsílon, arilsulfatase B, transportador de magnésio de membrana 1, proteína YIPF4, glutaminil-peptídeo ciclotransferase, proteína de dedo de zinco 160, Serina palmitoiltransferase 3, Aldeído desidrogenase, mitocondrial, fator 26 de permuta de nucleotídeo guanina Rho, transportador de aminoácidos neutros dependente de sódio B(0)AT2, membro 11 da superfamília de imunoglobulinas, proteína 1 contendo repetição de hélice tripla de colágeno, proteína semelhante a Delta 3, proteína de interação com RPA, proteína 32 de ativação de Rho GTPase, proteína 24 contendo domínio CCHC do dedo de zinco, Proteína de âncora de A-quinase muito grande, proteína contendo domínio diluído e de associação com Ras, proteína 6 do linfoma de células B, Vasorina, receptor alfa-1D adrenérgico, quinase tipo 3 dependente de ciclina, collagenase neutrofílica, proteína 3 intensificadora semelhante a transducina, Proteína LZIC, proteína 5 do dedo de zinco do tipo CXXC, proteína 3 contendo domínio de CCHC do dedo de zinco, proteína do de-

do de zinco 518B, proteína 1 do dedo de zinco induzível por GDNF, Fosfolipase B tipo 1, glutathione redutase, mitocondrial, Histona-lisina N-Metiltransferase SETD1B, Dimetiladenosina transferase 1, mitocondrial, proteína 2 do dedo de zinco no domínio PR, Supressor da proteína 7 de tumorigenicidade, Semaforina-3D, proteína 4 contendo domínio Retrotransposon gag, ubiquitina E3-proteína ligase TRIM58, Triokinase/FMN ciclase, Alfa-1,6-manosilglicoproteína 6-beta-N-acetilglucosaminiltransferase A, fator de permuta de nucleotídeos de guanina para Rab-3A, subunidade 1 pequena do transportador de aminoácidos neutros grandes, proteína 5 de ligação ao domínio SH3, proteína 2 contendo a repetição de NHL, fator de ligação de repetição telomérica 1, proteína do dedo de zinco 480, proteína do dedo de zinco 98, Histona-lisina N-metiltransferase, H3 lisina-36 e H4 lisina-20, Receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular, Protease serina transmembrana 9, Etanolaminafosfotransferase 1, proteína 73 contendo repetição de WD, ativador da secreção dependente de cálcio 2, Proteína do dedo RING 150, receptor 1 ativado pela proteinase, Peptidil-tRNA hidrolase 2, mitocondrial, Etanolamina- fosfato-fosfo-liase, regulador de MCU essencial, mitocondrial, proteína 25 associada à seleção de proteína Vacuolar, Histona acetiltransferase KAT2B, Auto-antígeno uveal com domínio em bobina espiralada e repetições de anquirina, proteína serina/treonina quinase ULK2, proteína 5B contendo repetição de WB, desmetilase específica para lisina bifuncional e histidil-hidroxilase NO66, enzima E2 G1 de conjugação à ubiquitina, proteína 2 de ligação a elemento de poliadenilação citoplasmática, subunidade beta-2 do receptor do ácido gama-aminobutírico, proteína do dedo de zinco 354B, ubiquitina E3-proteína ligase RNF169, galactose-3-O-sulfotransferase 4, Miosina-IIla, proteína quinase quinase quinase 14 ativada por mitogênio, proteína 3 tipo 1 associada à proliferação induzida por sinal, fator de transcrição 1 relacionado a Runt, proteína

transmembranar 9, helicase de recozimento de DNA e endonuclease ZRANB3, receptor de Rianodina 2, Diamina acetiltransferase 1, proteína transmembranar 231, proteína ácida da cartilagem 1, Proteína C7orf25 de UPF0415, proteína NLRC3, membro 4 da subclasse da superfamília de DCC da imunoglobulina, proteína 6 associada à resistência a múltiplos fármacos, cadeia pesada 17 de Dineína, axonemal, Subunidade 12B reguladora da proteína fosfatase 1, proteína 2 do canal de potássio ativado por cálcio de pequena condutância, Proteína FAM13B, fator 2 de splicing rico em serina/arginina, provável proteína semelhante a tRNA metiltransferase 9, subunidade 7b do complexo de sinalossomo COP9, proteína do dedo de zinco 518A, Urocortina-2, provável proteína CIAO1 de montagem de proteína de ferro-enxofre citossólica, proteína transmembranar 94, proteína associada ao domínio carboxil-terminal de ezrin, homólogo 1 da proteína misato, protocaderina beta-8, proteína 3 de homólogo de Slit, Proteína 2 de homólogo de Slit 2, Xilosiltransferase 1, Nectina-3, Endoglina, família 2 de transportadores de Solute, membro 14 de transportador de glicose facilitado, proteína 7 contendo domínio COMM, diacilglicerol O-aciltransferase 1, proteína 9 contendo repetição de F-box/WD, cadeia de beta Espectrina, não eritrocítica 5, transportador de piruvato mitocondrial 1, proteína de permuta aniônica, proteína associada a microtúbulos, subunidade 2 pequena do transportador de aminoácidos neutros grandes, receptor F5 acoplado à proteína G de adesão, fator de transcrição de choque térmico, ligado a X, membro 10 da família 26 de transportador de soluto, proteína ABCB9, antígeno 55 de câncer/testicular, proteína SCaMC-1 de transportador mitocondrial de ligação ao cálcio, N-acilglucosamina 2-epimerase, proteína 6 contendo domínio UBX, proteína 55 contendo motivo tripartite, proteína 1 semelhante à doença renal policística 2, proteína de dedo de zinco 529, polinucleotídeo 5'-hidroxil -quinase NOL9, proteína 1 de transporte mito-

condrial renal, proteína 2 contendo domínio EVH1 relacionada a Sprouty, proteína relacionada ao gene do receptor de Leptina, proteína fucose-GDP O-fucosiltransferase 1, membro 2 da família 12 de transporte de Solutos, proteína 34 contendo domínio espiral enrolada, membro 5 da subfamília MAGUK p55, Proteína SSX5, membro 8 da subfamília C de cassete de ligação a ATP, receptor de proteína tirosina quinase, inositol-trifosfato 3-quinase A, proteína 16 contendo domínio de tioredoxina, permutador de bicarbonato de sódio eletroneutral 1, ubiquitina E3-proteína ligase TRIM36, membro 7 da família de proteína contendo repetição semelhante a Maestro, Proteína dopey-1, proteína serina/treonina quinase A-Raf, provável receptor acoplado à proteína G 158, proteína do dedo PHD 20, Exportina-7, membro 16 da família do domínio de TBC1, proteína quinase 4 de interação com Homeodomínio, proteína 2 semelhante a SLIT e NTRK 2, proteína 1 contendo domínio de homologia adjacente ao bromo, Protocaderina Graxa 2, antígeno de histocompatibilidade HLA de classe I, cadeia alfa B-49, regulador de apoptose semelhante a CASP8 e FADD, Neuroligina-3, Subunidade A1 contendo ATPase de Katanina p60, Proteína FAM72C, Coativador 1 do receptor nuclear, Mediador da subunidade 8 de transcrição de RNA polimerase II, Proteína box emparelhada Pax-2, Glutamil aminopeptidase, homólogo 3 de Egl-9, Proteína-lisina 6-oxidase, proteína 3 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina, Trombospondina-1, Trombospondina-2, Matrilisina, proteína transmembranar 4 relacionada à tioredoxina, subunidade gama de ATP sintase, mitocondrial, Guanilato-quinase, proteína transportadora mitocondrial de ligação ao cálcio Aralar2, proteína de homeodomínio da classe Iroquois IRX-2, componente 3 de ligação à Bcl-2, Proteína Shroom2, Proteína semelhante a C-terminal LRRN4, receptor da pentraxina neuronal, proteína 1 contendo domínio semelhante a UBA, proteína de terminação de macrófagos, malato desidrogenase, proteína

semelhante a Numb, citoplasmática, Transporte da vesícula através da interação com o homólogo 1B t-SNAREs, homólogo da proteína SFI1, inibidor da metaloproteinase 2, receptor de ALK da tirosina quinase, proteína de ligação a MAD2L1, antígeno 1 associado ao tumor de Ewing, proteína RhoQ de ligação a GTP relacionada a Rho, proteína 2 de interação com o canal Kv, semelhante à serina desidratase, subunidade beta reguladora de fosfatidilinositol 3-quinase, Tropomodulina-1, Beta-1,4-glucuroniltransferase 1, 17-beta-hidroxisteroide desidrogenase 14, proteína 1 semelhante à proteína de ligação à TATA box, Ribonuclease pancreática, NADPH oxidase 5, Homólogo de CWC15 da proteína associada ao espliceossoma, homólogo de PRP4 da proteína serina/treonina quinase, Citoglobina, homólogo 3 da proteína Homer, proteína 1 supressora de metástases, 1-acil-sn-glicerol-3-fosfato gama aciltransferase, proteína 4 do tipo Neuralizada, proteína 154 contendo domínio da bobina espiralada, supressor 3 semelhante a HRAS, membro 6 da família do ponto de interrupção do neuroblastoma, Separina, Fucose mutarotase, proteína SOWAHC contendo domínio com repetição de anquirina, SOWAHC, homólogo de AAR2 da proteína, Aterina, proteína 7 contendo domínio fosfolipase semelhante a Patatina, antígeno CD276, proteína 1 de ligação ao elemento de poliadenilação citoplasmática, ubiquitina E3-proteína ligase MSL2, membro 1 da subfamília M do canal de cátion potencial de receptor transiente, Supressor de IKBKE 1, proteína centrossômica de 68 kDa, Intensificador amino-terminal de split, proteína 3 adaptadora SH2B, Proteína argonauta-1, Inibidor 1 do crescimento induzido pelo estresse oxidativo, Apolipoproteína D, Semaforina-5A, Nefrocistina-3, Proteína 2 somente no domínio F-BAR, Proteína SNF8 de seleção vacuolar, Septina-4, subunidade J do fator 3 de iniciação da tradução eucariótica, proteína 1 contendo dedo de zinco do tipo RanBP e do tipo C3HC4, subunidade Tim13 de translocase da membrana interna de importação mitocondri-

al, cDNA FLJ78342, Proteína 5 ligada a X contendo repetição de Armadillo, transportador 2 de adenosina 3'-fosfo 5'-fosfossulfato, proteína do dedo RING 37, homólogo da proteína do dedo de zinco 28, proteína 13 rica em prolina, proteína acessória do receptor de interleucina-1, receptor de glutamato ionotrópico, NMDA 2A, membro 1 da família A contendo domínio da homologia de pleckstrina, Hialuronidase-2, collagenase tipo IV de 72 kDa, subunidade B de calcineurina tipo 1, Proteína fosfatase 1B, Delta-1-pirrolina-5-carboxilato sintase, proteína S22 ribossomal 28S, mitocondrial, provável RNA helicase dependente de ATP DDX58, Trimetilisina dioxigenase, mitocondrial, Pantotenato quinase 2, mitocondrial, proteína 1 contendo domínio em espiral enrolado e R3H, membro 5 da família semelhante a CUGBP Elav, provável fibrosina-1, proteína serina/treonina quinase 4 associada a microtúbulos, proteína quinase quinase 2 dependente de cálcio/calmodulina, Glicogênio [amido] sintase, músculo, proteína 1 de interação com EPM2A, Proteína 22 contendo domínio espiral enrolada, homólogo da proteína 1 do dedo de zinco, subunidade 2 do complexo de NSL regulador de KAT8, GTPase KRas, Ciclina-G1, Regulador de transcritos nonsense 3B, Proteína de ligação à telomerase EST1A, Fator nuclear de células T ativadas, citoplasmática 3, semelhante à Proteína nucleolar 4, Gama-glutamylaminociclotransferase, proteína 12 semelhante a Bcl-2, proteína 13 semelhante à metiltransferase, isomerase de metiltioribose-1-fosfato, proteína apoptogênica 1, mitocondrial, uridililtransferase de UTP-glicose-1-fosfato, receptor 126 acoplado à proteína G, dedo de zinco semelhante a CCCH com proteína contendo domínio G adesivo, proteína 5 contendo domínio C2, proteína 4 de ligação ao elemento de poliadenilação citoplasmática, proteína C5orf22 de UPF0489, família órfã 1 de filamentos intermediários, membro 2 do grupo A da subfamília de receptores nucleares, Mono-oxigenase alfa-amidante de peptidil-glicina, etanolamina-fosfato citidililtransferase,

proteína 13 contendo domínio CCCH do dedo de zinco, proteína 6 putativa de ligação a GTP, proteína 83 contendo domínio de repetição de WD, proteína ERCC-8 de reparação de excisão de DNA, proteína serina/treonina quinase N3, ativador 2 de MOB quinase, proteína 1 contendo domínio BTB/POZ e de repetição de Anquirina, Kaptina, Caveolina-1, proteína contendo domínio efetor da morte, proteína 1 associada a Fuso e cinetocore, fator de alongamento G, mitocondrial, homólogo B de proteína COQ10 de ligação à coenzima Q, mitocondrial, proteína transmembranar 168, tipo RIB43A com proteína 2 de interação com PRKR, subunidade C do fator de RNA polimerase I associado à proteína de ligação à TATA box, proteína 4 semelhante a DCN1, peptídeo prolil cis-trans isomerase H, Glipican-1, proteína 5 da região crítica da síndrome de olho de gato, Cistationina gama-liase, proteína GREB1, DNA helicase Q4 dependente de ATP, transportador de metal CNNM3, difosfato quinase de nucleosídeo, mitocondrial, pequena proteína de membrana integral 8, N-lisina metiltransferase SMYD2, ubiquitina E3-proteína ligase Praja-1, fator 5 associado ao receptor de TNF, proteína do tipo LIX1, Renalase, subunidade 12 do complexo de partículas de proteína Trafficking, homólogo 2 da proteína mago nashi, proteína transmembranar 150C, subunidade 11 do subcomplexo alfa de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, proteína de ligação à alfa- e gama-adaptina p34, fator 2 de liberação de ribossomo, mitocondrial, proteína de dedo de zinco 322, membro 3 da família AF4/FMR2, fShugoshin tipo 2, proteína 1 de ligação a NEDD4, Arf -GAP com domínio Rho-GAP, proteína 2 contendo domínio PH e de repetição ANK, NADH pirofosfatase NUDT12 peroxissomal, Proteína semelhante a domínio de quinase de linhagem mista, proteína de ligação a MRG/MORF4L, proteína tirosina fosfatase não receptora do tipo 3, Prostaciclina sintase, Proteína FAM46D, repressor transcricional NF-X1, fator de transcrição 2 de oligodendrócitos, proteína 1 contendo domínio FYVE e es-

piral enrolada, proteína 42 contendo motivo tripartite, proteína centrossômica de 112 kDa, subunidade 3 do complexo THO, proteína não caracterizada C20orf96, proteína FOPNL contendo domínio LisH, quinase 17 dependente de ciclina, histona-lisina N-metiltransferase SUV420H1, Proteína serina/treonina quinase Nek2, fator de alongamento da RNA polimerase II ELL2, proteína serina/treonina quinase TAO3, proteína 34 somente de F-box, proteína GINS do complexo de replicação do DNA PSF2, homólogo de proteína DSN1 associada ao cinetocoro, inositol-3-fosfato sintase 1, 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase [NAD (+)], proteína quinase 8 ativada por mitogênio, subunidade 1 do complexo THO, proteína fosfatase 19 de dupla especificidade, homólogo B da proteína fem-1, Prolil endopeptidase FAP, proteína S18b ribossomal 28S, mitocondrial, proteína serina/treonina quinase Nek3, proteína 7 associada ao ciclo de divisão celular, proteína quinase TTK de dupla especificidade, proteína 2 semelhante à alfa-manosidase que intensifica a degradação do ER, proteína 1 contendo domínio do dedo de zinco GATA, Ceramida sintase 4, Proteína 9 contendo repetição rica em leucina, proteína 1 contendo domínio de Citocromo b5, proteína 158 contendo domínio espiral enrolada, fator intensificador transcricional TEF-1, proteína 7B contendo domínio OTU, Exonuclease 1, Lactosilceramida alfa-2,3- sialiltransferase, antígeno de histocompatibilidade HLA de classe I, cadeia alfa A-66, proteína 1 contendo motivo YLP, alfa-1,3-manosil-glicoproteína 2-beta-N-acetilglucosaminiltransferase, componente 8 do complexo de exocisto, proteína 7 contendo domínio Tudor, RNA helicase DHX32 dependente de ATP de fator de splicing de pré-mRNA putativo, proteína contendo domínio Desfosfo-CoA quinase, fator 2 de ligação à repetição telomérica, proteína não caracterizada C7orf43, homólogo 5 de nucleosídeo difosfato quinase, Semialdeído sintase alfa-aminoadípico, mitocondrial, membro 10A da família do domínio TBC1, proteína 1 contendo domí-

nio da bobina espiralada e GRIP, Rho GTPase 1 mitocondrial, proteína 36 associada à seleção de proteínas vacuolares, proteína transmembrana 260, subunidade 2 do complexo semelhante a HAUS augmina, dTDP-D-glicose 4,6-desidratase, proteína 2 associada à quinase em fase S, proteína de reparo do DNA que complementa as células XP-A, homólogo de proteína LTV1, proteína C4orf33 de UPF0462, alfa-actina, proteína 3 de ligação ao domínio LIM, membro 7 da subfamília M do canal de cátions potencial de receptor transiente, fator de transcrição Elf-2 relacionado a ETS, fator de reciclagem de ribossomo, mitocondrial, Carnitina O-acetiltransferase, serina-tRNA ligase mitocondrial, ubiquitina E3-proteína ligase RFWD3, proteína 26 de ativação de Rho GTPase, regulador WTAP de splicing pré-RNAm, proteína não caracterizada C1orf112, proteína S23 ribossomal 28S, mitocondrial, microdomínio 1 enriquecidos com glicosfingolipídeos, receptor delta ativado pelo proliferador de peroxissoma, proteína 1 de ligação à quinase do tráfego, proteína associada ao receptor nuclear 2C2, componente do complexo do exocisto 7, quimiocina com motivo C-C 28, miotonina-proteína quinase, subunidade 2 do complexo de condensina, proteína fosfatase 1H, 5'-nucleotidase, cDNA FLJ60317, altamente semelhante à Aminoacilase-1 (EC 3.5.1.14), Endofilina-B2, proteína 5 contendo domínio FAST quinase, Proteína 30 contendo domínio de dedo de zinco e SCAN, proteína 136 contendo domínio espiral enrolada, proteína 2 contendo domínio RCC1 e BTB, regulador 1 de fosfatase e actina, translocador nuclear 2 do receptor de hidrocarboneto aril 2, 2-metóxi-6-poliprenil-1,4-benzoquinol metilase mitocondrial, proteína 17A contendo domínio alfa-beta hidrolase, proteína 2A contendo domínio SH3 e PX, proteína 3 de ribonuclease mitocondrial P, proteína 2B contendo domínio SH3 e PX, subunidade reguladora 37 de proteína fosfatase 1, proteína TMEPAI, Proteína quinase quinase 11 ativada por mitogênio, componente RRP43 do complexo do exossomo,

Cofilina-2, Proteína FRA10AC1, fator regulador de Proteína CIP2A, CREB3, quinase 1 atípica enriquecida com pseudopódio, membro 5 da subfamília A de cassete de ligação a ATP, Fosfolípídeo scramblase 2, subunidade gama de fator de iniciação de tradução eIF-2B, proteína 8 contendo domínio de associação Ras, proteína D de ligação a GTP relacionada a Ras, Homólogo da proteína 2 do ponto de verificação do paquitenos, Estradiol 17-beta-desidrogenase 1, proteína 1 semelhante à ubiquitina, proteína MAGEC3, proteína FAM118A, intensificador de C-endopeptidase 2 de procolágeno, homólogo da proteína 4 de renovação de mRNA, proteína NATD1, proteína FAM135B, proteína tipo 1 da síndrome de Meckel, lactaderina, membro A3 da subfamília putativa de butirofilina 2, membro A1 da subfamília de butirofilina 2, quinase 4 associada ao receptor de interleucina-1, proteína FAM111B, subunidade de NADH-ubiquinona oxidoreductase de 75 kDa, mitocondrial, co-transportador de próton mio-inositol, homólogo B' do componente TFIIIB de fator de transcrição, receptor 1 do retrovírus xenotrópico e politrópico, Prostaglandina E sintase 2, Ribonucleoproteína PTB-Ligação 2, Teneurina-4, Proteína 1 semelhante à proteína 1 de ligação ao domínio EH, RNA helicase TDRD9 dependente de ATP putativa, proteína 5 do tipo DCN1, 3 beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 7, proteína 5 de repetição de tetratricopeptídeo, proteína 5 de diacilglicerol quinase teta, proteína L21 ribossomal 39S mitocondrial, homólogo B2 radial spoke head 10, fator de transcrição SOX-13, miosina não convencional IXb, fator 7 associado a DDB1- e CUL4, proteína tirosina quinase ABL1, proteína de interação com LMNA muscular, rRNA metiltransferase 2, mitocondrial, nucleosídeo difosfato quinase 7, Proteína semelhante à quinesina KIF14, antígeno C1 associado ao melanoma, fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 3-fosfatase e proteína fosfatase de dupla especificidade PTEN, apolipoproteína B-100, provável RNAt (uracil-O(2)-)-metiltransferase, Polifosfosinotídeo fosfatase, Proteína ar-

gonauta-3, Proteína FAM102B, Provável fator de permuta de nucleotídeos de guanina MCF2L2, Subunidade 1 do complexo de tubulina poliglutamylase, Nefrocistina-4, Proteína semelhante à proteína 1 transmembrana da fenda labial e palatina, fator 4 associado ao receptor de TNF, proteína 2 contendo domínio de oxidoredutase dependente de FAD, proteína 7A contendo domínio BTB e de dedo de zinco, proteína 89 contendo repetição de WD, membro 1 de ATPase tipo 2C de transporte de cálcio, proteína 2 relacionada ao fator de complemento H, supressor de tumor putativo 2 com zíper de leucina, provável N-acetiltransferase 16, ornitina aminotransferase mitocondrial, polipeptídeo N-acetilgalactosaminiltransferase 16, Proteína do tipo 2'-5'-oligoadenilato sintase, família do transportador Solute 25 membro 33, proteína Sm7 do tipo U7 associada ao snRNA LSm10, homólogo da proteína 2 relacionada à autofagia A, BMP e inibidor de homólogo da membrana da ativina, desmetilase bifuncional específica para lisina e histidil-hidroxilase MINA, proteína não caracterizada KIAA1841, proteína 2 associada à membrana estromal, proteína FAM98A, proteína ligante contendo domínio CAP-Gly 3, proteína SCAI, anoctamina-4, antígeno de histocompatibilidade HLA classe I, Cadeia alfa B-50, Fitoanilo-CoA dioxigenase, peroxissomal, proteína associada à Dislexia KIAA0319, proteína do tipo KIAA0319, 28S proteína ribossomal S16, mitocondrial, Retinol desidrogenase 8, proteína 39S ribossomal L41, mitocondrial, mitocondrial intermediária, peptídeos, proteína FAM83D CRA_f, Sorcina, Putin-tipo 1, tipo proteína proteica sem células germinativas, proteína-glutamina gama-glutamyltransferase 6, proteína 1 associada ao receptor beta do fator de crescimento transformador, pente sexual na proteína 4 do tipo membro médio, proteína de ligação 7 do fator de crescimento tipo insulina, proteína putativa de ligação a RNA Luc7-tipo 1, transportador de monocarboxilato 5, caderina-19, proteína putativa de choque térmico HSP 90-beta-3, receptor quinase 5 acoplada à pro-

teína G, Retinol desidrogenase 14, proteína 2A do domínio UBX, proteína centromérica do tipo H da histona H3, proteína C12orf66 UPF0536, RNA helicase putativa dependente de ATP TDRD12, cadeia 4 da NADH-ubiquinona oxidoreductase 4, dedo-tiamina pirofosfoquinase 1, dedo do tiamina pirofosfoquinase 1, domínio Sulfotransferase 1; contendo proteína 3, Catenina delta-2, subfamília do canal catiônico potencial de receptor transitório A membro 1, proteína 1 da síndrome de Alstrom, cadeia alfa-3C/D da tubulina, proteína ribossomal S20 40S, proteína S20 ribossomal S20, glicosilase de DNA da adenina, manose beta-1 ligada à proteína O, 2-N-acetilglucosaminiltransferase 1, antígeno CD63, proteína de dedo de zinco DZIP1, Discoidina, Proteína 1 contendo domínio CUB e LCCL, homólogo de proteínas da pelotita, poliglutamilase de tubulina TTLL5, fosforilase de S-metil-5'-tioadenosina, antígeno 8 do câncer de cólon serologicamente definido 8, proteína citoplasmática NCK2, alfa-1,6-manosilglicoproteína 6-beta-N -acetilglucosaminiltransferase B, proteína homeodomaina da classe Iroquois IRX-5, subunidade flavoproteína Succinato desidrogenase [ubiquinona], subunidade flavoproteína mitocondrial, mitocondrial, proteína de repetição de tetratricopeptídeo 38, aprataxina, transportador 1 de fosfato dependente de sódio 1, proteína contendo oxidoreductinase homólogo C bicaudal 1, subunidade de beta-1 do canal de potássio dependente de tensão, Regulador do alongamento helicoidal de telômeros 1, provável ATPase IIB de transporte de fosfolipídeos, Sideroflexina-1, Fosforibosilformilglicinamidina sintase, Proteína de repetição de tetratricopeptídeo 39B, Proteína não caracterizada KIAA1210, L-aminoácido N-acil-aromático-amidohidrolase (formação de carboxilato), Receptor beta do fator de crescimento transformador tipo 3, Inibidor da metaloproteinase 4, Receptor beta-adrenérgico quinase 2, 4, Proteína SMG5, membro da família do antígeno P 5, Sulfotransferase de carboidrato 9, Dedo de zinco e proteína 21 contendo domínio

SCAN, Proteína de dedo de zinco 7, Proteína de dedo de zinco 4, Proteína de dedo de zinco 430, Xaa-Pro dipeptidase, Proteína ECT2, Proteína FAM161A, NF-capa- Inibidor B zeta, Proteína de dedo de zinco 860, fator 40 de permuta de nucleotídeos de guanina Rho, proteína Ral-A relacionada a Ras, proteína Rab-17 relacionada a Ras, perda de heterozigotidade 12 proteína da região cromossômica 12, proteína relacionada a Ras Rab-13, proteína relacionada a Ras -34, proteína 1 semelhante à proteína Filamin A, subfamília do receptor nuclear 4, grupo A, membro 3, proteína 1 ligada ao X do tatu, ligada ao X, antígeno CD302, proteína do dedo de zinco 141, proteína 3 do domínio Tudor, proteína 3 do tipo Tudor, tipo RanBP2 e Proteína 3 contendo domínio GRIP, creatina quinase tipo S, mitocondrial, Cadeia pesada de Dineína 5, axonemal, proteína E3 ubiquitina-ligase UBR3, repetição de WD e proteína 1 de ligação ao DNA do box HMG, proteína 1 de ligação ao retinaldeído, proteína 1 de ligação ao retinaldeído, enzima conjugadora de ubiquitina E2 Q1, pró-enzima E2 Q1 conjugada por ubiquitina, pró-enzima descarboxilase S-adenosilmetionina descarboxilase, domínio RUN e FYVE- contendo proteína 2, proteína Síndrome de Bardet-Biedl 5, Treslin, proteína alfa-3 da junção de gap, quinase regulada por tirosina-fosforilação de dupla especificidade 3, subfamília M potencial 2 do canal de cátion potencial de receptor transitório M 2, proteína 1 semelhante a MICAL, receptor nuclear de hidrocarboneto de arila nuclear translocador, 5-desmetoxibiquinona hidroxilase, mitocondrial, proteína básica espermátide redonda 1, glutatona S-transferase teta-2B, proteína 14 contendo domínio de ligação à mão EF, membro C da subfamília C de homólogo DnaJ 4, Proteína Simiate, proteína ribossomal 6035 L35a, domínio N-terminal da peptidase LON e Proteína do dedo RING 2, UDP-N-acetilglucosamina bifuncional 2-epimerase/N-acetilmanosamina-quinase, Proteína alternativa MKKS, membro da família do domínio TBC1 15, proteína PHA 5A contendo

domínio semelhante ao dedo PHD, membro da superfamília 14 do receptor do fator de necrose tumoral 14, proteína PRR5 -ARHGAP8, homólogo de protease da membrana mitocondrial ATP23, proteína relacionada à proteína 1 que interage com Huntingtina, subunidade alfa do proteassoma tipo 1, fator de transcrição IIIA, fator de transcrição IIIA, proteína específica contendo domínio 1 da ribonuclease poli (A) da proteína 1, cadeia leve reguladora da miosina 10, Ativador de fosfatase 2A de proteína serina/treonina, Caspase-2, proteína 1 de ativação de SLIT-ROBO Rho GTPase, CLB de células B/linfoma 7 membro da família de proteínas B, proteína não caracterizada C10orf88, proteína ribossomal L51 39S, mitocondrial, dedo de zinco CCHC- proteína 1 contendo tipo e motivo de ligação a RNA, DNA helicase MCM8, proteína 3 semelhante a receptor Fc, proteína 35 tripartida contendo motivo, proteína 11B de ativação de Rho GTPase, proteína 11B de ativação de Rho GTPase, proteína ribossomal S6 quinase alfa-2, proteína fosfatase 3 de especificidade dupla, Proteína transmembranar 8A, Serina protease 56, Potenciador de conector do supressor de quinase de ras 3, Proteína FAM167B, Proteína 77 que contém o domínio espiral enroscada, Homólogo de proteínas indutoras de hidrocefalia, proteína LACTB do tipo serina beta-lactamase, mitocondrial, família de portadores Solute 40 membros 1, proteína transmembranar 4B associada a lisossomos, subunidade complexa do complexo histona desacetilase SAP30L, proteína 1 contendo domínio da homologia lipoxigenase, alfa-1-anticotimitripsina, Subunidade alfa do receptor do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, provável serina carboxipeptidase CPVL, homólogo Teashirt 3, subunidade alfa 2 do receptor da interleucina-13, classificação nexina-21, proteína 2 que interage com a torsina-1A, isoforma IFRG15, proteína DST, carboxipeptidase Cadeia catalítica N, proteína 1 contendo domínio beta-hidroxilase do aspartato, Proteína FAM69B, membro da família ectucleotídeo pirofosfa-

tase/fosfodiesterase, proteína 13 contendo domínio em bobina espiralada, proteína de dedo de zinco 703, receptor de região gama Fc de imunoglobulina de baixa afinidade II-b, proteína putativa semelhante a estereocilina, domínio de ligação de cálcio à mão EF- contendo proteína 6, dedo de zinco e proteína 34 contendo domínio BTB, glutathione S-transferase theta-1, proteína 1 induzida por anfoterina, receptor relacionado ao fator de crescimento epidérmico semelhante a Delta e Notch, proteína 23 sinaptossomal associada, proteína romboide inativa 2, Timidina fosforilase, Receptor olfativo 4M2, homólogo da proteína mago nashi, Nidogen-1, proteína do gene 1 superexpressa por tumor de próstata, proteína 5B do tipo fator de ribossilação por ADP, proteína 5B do fator de ribossilação ADP, membro da família do domínio TBC1 7, proteína 2 do tipo SEC14, subunidade e da ATP sintase, mitocondrial, NGFI Proteína 2 de ligação a-A, inibidor de Peptidase 15, proteína alfa de repetição pequena de tetratricopeptídeo rico em glutamina, proteína 4C de repetição rica em leucina, proteína 4C rica em repetição rica em proteínas, homólogo da proteína associada a RNA polimerase RTF1, subunidade 2 do fator de iniciação da transcrição IIA, pseudouridina-5 ' -fosfatase, Proteína de dedo de zinco 583, proteína de dedo de zinco 280D, subunidade RPC10 de RNA polimerase III direcionada a DNA, subunidade beta de fenilalanina-tRNA ligase, subunidade beta de frutose-bifosfato aldolase C, acil-CoA desidrogenase específica de cadeia curta/ramificada, sub-unidade, acil-CoA desidrogenase específica de cadeia curta/ramificada, mitocondrial, geranylgeranila transferase tipo 2 beta, tRNA (guanina (37) -N1) - metiltransferase, provável endonuclease de junção cruzada EME2, subunidade alfa-3 do receptor neuronal de acetilcolina, Sulfotransferase de carboidratos 5, Tipo não receptor de fosfatase protéico-tirosina 20, Proteína 15 repetida rica em leucina, Proteína semelhante a metiltransferase 25, Proteína 3 contendo histona-lisina N-metiltransferase

SUV39H1, proteína 3 que contém os domínio histona-lisina N-metiltransferase SUV39H1, PH e SEC7, dedo 3, dedo de zinco e BTB proteína contendo domínio 37, quinesina KIF4A associada ao cromossomo, subunidade beta-2 do canal de potássio dependente de tensão, cotransportador de sódio/mio-inositol, proteína do tipo Kelch 42, proteína 42 do tipo Kelch, ligase putativa de proteína ubiquitina E3 UNKL, subunidade alfa-receptor da proteína ubiquitina-UNKL, subunidade alfa do receptor da interleucina-13 1 Proteína centrossômica de 295 kDa, proteína 2 contendo domínio da família Sec1, xilulose-quinase, proteína não caracterizada KIAA0930, fator de permuta de nucleotídeos de guanina DBS, proteína ALX homeobox 1, proteína 1 da ALX, homólogo da proteína 72 associada à triagem vacuolar 72, proteína ribossomal beta-citacrilglutamato sintase B, proteína ribossomal 60S Tipo L3, proteína orai-2, proteína linfoma de células B 3, proteína serina/treonina quinase Nek9, homólogo da proteína lin-9, N-alfa-acetiltransferase 11, intertersectina-2, Proteína de ligação ao elemento responsiva a Ras 1, cadeia intermediária 1 da citoplasma dineína 1, proteína 1 relacionada à Ras induzida por dexametasona, proteína semelhante a canal transmembranar 6, proteína semelhante a Rab 3, proteína de reparo de incompatibilidade de DNA Msh3, proteína de fusão POM121 e ZP3, Proteína transmembranar 230, subunidade reguladora B " beta da proteína serina/treonina fosfatase 2A, fator de biogênese do peroxissoma 10, proteína 1 associada ao filamento de actina tipo 1 1, colina quinase alfa, proteína não caracterizada C1orf21, proteína do elemento central do complexo sinaptonemal 1, ribossomal proteína 63 mitocondrial, ligadora de RNA E3 ubiquitina-proteína ligase MEX3C, Proteína 4 de repetição de anquirina e box SOCS, proteína 3 de transporte de ácidos graxos de cadeia longa, fator 1 de exportação de RNA nuclear, subfamília G do canal dependente de voltagem de potássio G 3, proteína 138 contendo domínio da bo-

bina espiralada 138, proteína não caracterizada C19orf60, proteína homeobox cortada como 1, proteína 2, proteína ribossomal 285 do ribossoma S5, mitocondrial, subunidade A do fator 1 de montagem da cromatina, fator 39 de permuta de nucleotídeos de guanina Rho, fator 39 de permuta de nucleotídeos de guanina, homólogo do fator de transcrição SPT20, ligase RNF14 da proteína-ubiquitina E3, gene candidato à região supressora de tumor de Glioma 2 proteína, subunidade DHDDS do complexo desidrodoliquila difosfato sintase, proteína 3 que interage com o receptor nuclear, radical franja de Beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferase, proteína transmembranar 51, membro 5 da classe receptora do sequestrador, proteína FAM167A, Protogenina, proteína D2 contendo domínio da mão EF, proteína 144A com domínio em bobina espiralada, Cryptochrome-2, proteína 4D do tipo fator de ribosilação ADP, Particionamento com defeito 6 de homólogo beta, HCG2002594, isoforma CRA_c, proteína 1 contendo repetição rica em leucina e repetição de WD, proteína ribossomal 60S L39, homólogo da proteína 1 da divisão nuclear meiótica, cDNA FLJ57726, altamente semelhante ao ribonucleoproteína nuclear heterogênea H3, fator neurotrófico derivado de astrócito mesencefálico, proteína 2 da bobina espiralada rica em arginina/serina, citocromo P450 2U1, Proteína 1 contendo domínio THAP, Hom s 2, Proteína CREG2, proteína 1 contendo dedo de zinco tipo FLYWCH, proteína do tipo romboide, proteína quinase serina/treonina VRK2, acil-coenzima A tioesterase THEM4, proteína 1 de ligação a UHRF1, variante 6 da proteína de ligação a RNA EWS, Proteína 1 codificada em Y específica para testículo, membro A2 da subfamília de butirofilina 2, proteína semelhante ao terminal N CDKN2AIP, proteína 3 que interage com HIRA, proteína FAM199X, subunidade multivesicular do corpo 12B, proteína associada a fuso e centríolo 1, proteína 2 contendo domínio COBW, enzima glicerol conjugadora de ubiquitina E2 (independente de E3), proteína não caracte-

rizada KIAA1211, Histona-lisina N-metiltransferase SETMAR, proteína 1 induzida por arginina-vasopressina, sulfato de condroitina sintase 3, Caspase-9, proteína transformadora de SHC 3, proteína tumoral D53, proteína 1 que contém o domínio ENTH, proteína não caracterizada C19orf52, 14-3-3 proteína sigma, célula B CLL/linfoma 7 membro da família de proteínas A, família ATPase proteína AAA 3A, proteína do corpo multivesicular carregada 1b, fator de ativação de plaquetas acetil-hidrolase 2, citoplasmática, proteína ativadora do fator de ribosilação de ADP GTPase 1, subunidade 6 do subcomplexo alfa de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, proteína 8 semelhante à metiltransferase, proteína 5 relacionada à folistatina, subfamília B da subfamília de casetes de ligação a ATP 6, mitocondrial, homólogo da proteína fem-1 C, proteína 20B contendo domínio da repetição da anquina, Homólogo 1 da proteína contendo domínio PH expresso na zona ventricular, proteína beta-1 da junção Gap, subunidade 1 do complexo vitamina Epoxide reductase 1, Frataxin mitocondrial, E3 ubiquitina-proteína ligase TRIM32, Proteína maestro, Proteína serina/treonina quinase 1, 2'-5'-oligoadenilato-sintase 2, regulador dos transcritos sem sentido 2, canal de potássio retificador interno sensível a ATP 10, supressor de tumor 1 associado ao microtúbulo, inibidor de metaloproteinase 1, inibidor de metaloproteinase 3, proteína homeobox SEBOX, Subfamília de receptores nucleares 4 membro do grupo A 1, Carboxipeptidase M, Proteína beta pequena contendo repetição de tetratricopeptídeo rica em glutamina, Semialdeído alfa-aminoadípico desidrogenase, Protease de cisteína ATG4C, IL6ST nirs variante 1, proteína ribossomal 60S L38, cofator de transcrição HES-6, proteína não caracterizada C17orf98, proteína de dedo RING 10, cadeia B alfa-cristalina, provável RNA helicase DHX40 dependente de ATP, Transcobalamina-1, Argonauta proteica 2, Proteína argonaute-4, família A de domínio semelhante à homologia de Pleckstrin, membro A 2, proteína 1 rica em arginina/serina, chape-

rona E específica de tubulina, fator 1 associado a ELL, Regulador de fosfatase e actina, proteína TBL1XR1 do tipo F-box/repetição de WD, Osteopontin, sulfotransferase de carboidrato 11, receptor olfativo 52E1, proteína do tipo HBS1, proteína do dedo de zinco 43, proteína 10 do domínio COMM, componente complemento 1 subcomponente Q do componente complementar proteína de ligação mitocondrial, subunidade 6 do fator de iniciação da transcrição TFIID, subunidade 7 do fator de iniciação da transcrição tipo 7, proteína de ligação beta 2 do fator de crescimento transformador latente, proteína de dedo de zinco 280B, N-acetilglucosamina-1-fosfodiéster alfa-N-acetilglucosaminidase, proteína B relacionada a Myb, proteína de dedo de zinco 212, proteína de captação de cálcio 1, mitocondrial, ligante de proteína ubiquitina-proteína E3 ZNRF1, transportador de fosfomevalonato de quinase, transportador de aminoácidos básicos de metocondrial 2, proteína quinase induzível por BMP-2, Histona acetiltransferase KAT7, proteína Rab-6B relacionada com Ras, proteína 9 contendo domínio BTB/POZ, proteína 9 do tipo lipídeos fosfato fosfatase tipo 3, proteína do grupo A de anemia Fanconi, Proteína de ativação de GTPase específica de Ran, proteína 39S ribossomal L48, mitocondrial, CTP sintase 1, proteína 6 do tipo MYM de dedo de zinco, homólogo de proteína tweety 3, quinase 1 associada ao receptor de interleucina-1, quinase 1 associada à receptores de interleucina-1, proteína de distribuição nuclear nudE de homólogo 1 de Krueppel-Como fator 5, proteína A1 relacionada ao Bcl-2, proteína efetiva pequena CDC42 2, proteína 1A que contém o domínio GRAM, proteína centrossômica de 131 kDa, hexacifosfato de inositol e hexosfosfato de inositol e quinase de difosfoinositol-pentacifosfato de quinase 2, protease de pré-sequência mitocondrial, Proteína de membrana não caracterizada C19orf24, MAM e receptor de LDL classe 1, proteína 1, cadeia NADH-ubiquinona oxidoreductase 2, proteína 1 monooxygenase semelhante a DBH, prote-

ína 1 monooxigenase DBH, biliverdina redutase A, tetraspanina-14, cadeia 4L NADH-ubiquinona oxidoreductase, estresse permeável ao cálcio canal catiônico 1, proteína ribossomal 6014 L14, proteína adaptadora que contém o domínio WW com bobina espiralada, polimerase 11 de poli [ADP-ribose], motivo KN e proteína 4 que contém o domínio de repetição de anquina e proteína 4, proteína do domínio de ligação a Metil-CpG 6, Proteína G contendo domínio IQ, receptor ionotrópico de glutamato, cainato 5, estimulação da apoptose da proteína 1 p53, homólogo da proteína Transformer-2 beta, subunidade alfa Succinil-CoA ligase [formadora de ADP/PIB], mitocondrial, polipeptídeo leve do neurofilamento, proteína aminoacila multifuncional 2 que interage com o complexo de tRNA sintase, Proteína FAM73B, subunidade LRRC8B do canal aniônico regulado por volume, receptor olfativo 51G2, hidrolase do terminal carboxila da ubiquitina 24, integrina alfa-2, membro B da subfamília de homólogo DnaJ 1, subtipo B da subfamília de homólogo DnaJ 1, subtipo EP4 do receptor da prostaglandina E2, transmembrana proteína 186, proteína de ligação a RNA Musashi homólogo 2, fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 5-fosfatase 2, cotransportador de sódio/iodeto, protocaderina-18, Subunidade 8 do complexo de partículas de proteínas de tráfico, protocaderina alfa-1, inibidor de NF-capa-B epsílon, redutase peroxissômica de trans-2-enoil-CoA, proteína GPR108, translocase ADP/ATP 1, proteína não caracterizada C4orf36, proteína glicosilfosfatidilinositol domínio-MAM 1, peptídeos natriuréticos A, subunidade específica de ribonuclease poli (A) dependente de PAB PAN3, proteína de dedo de zinco com domínio KRAB e SCAN 2, proteína não caracterizada C11orf63, acil-CoA desidrogenase específica de cadeia curta, mitocondrial, tirosina-proteína quinase TXK, Antígeno linfocitário 6E, glicoproteína de membrana OX-2, anexina A9, pappalisina-1, tiosulfato sulfuriltransferase, Treonina-tRNA ligase mitocondrial, proteína de dedo de zinco 362, proteína 1 de interação com

beta-catenina, homólogo de lisila oxidase 4, antígeno de histocompatibilidade HLA classe I, cadeia alfa Cw-8, miosina-Vb não convencional, miosina-Vb não convencional, miosina-XIX não-convencional, miosina-XIX não-convencional, GPI inositol- desacilase, proteína 4 do domínio de ligação a Metil-CpG, proteína 2 dos domínio PDZ e LIM, esfingosina-1-fosfato liase 1, fator de iniciação da tradução dependente de CBP80/20, receptor nuclear ROR-beta, sulfidril oxidase 2, parceiro de Y14 e mago, Plexina-A1, proteína central de sialomucina 24, Proteína do tipo L1 da molécula de adesão de células neurais, proteína 2 da membrana do lisossomo, subfamília A da cassete de ligação a ATP, membro 1, delta da proteína reguladora de sinal.

[00110] De acordo com modalidades preferidas, o pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico codificado por pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, pode ser derivada de um antígeno tumoral mutado selecionado de ZFHX3 (R1893G), XPO1 (E571K), VHL (S111N; S65*; S68*), VHL (L89H), UBR5 (E2121K), U2AF1 (S34F), TSC2 (variante de emenda), TRRAP (S722F), TP53 (A159P; A159V; A161T; C135F; C135Y; C141Y; C176F; C176Y; C229Y; C238F; C238Y; C242A; C242F; C275F; C275Y; C277F; D259Y; D281N; D281Y; E198*; E204*; E221*; E224D; E271K; E285*; E285K; E286K; E294*; E298*; E56*; F134L; G154A; G244C; G244D; G244S; G245C; G245D; G245S; G245V; G262V; G266*; G266E; G266R; G266V; H179L; H179R; H179Y; H193L; H193P; H193R; H193Y; H214R; I195T; I255F; K132E; K132N; K132R; L130F; L194R; M237I; N239*; N239S; P151H; P151S; P152L; P177R; P250L; P278A; P278L; P278R; P278S; P27L; Q104*; Q136*; Q144*; Q167*; Q192*; Q317*; Q331*; R110L; R156P; R158G; R158H; R158L; R175G; R175H; R196*; R196P; R213*; R213Q; R248Q; R248W; R249G; R249M; R249S; R249W; R267P; R273C; R273H; R273L; R273P; R280G;

R280I; R280K; R280T; R282W; R306*; R337C; R337L; R342*; S127F; S127Y; S183*; S215I; S215R; S241F; T125T; T155N; T155P; V122D; V157F; V173L; V173M; V216M; V272M; V274A; V73W; W146*; W91*; Y163C; Y205C; Y220C; Y234C; Y236C), STK11 (variante de emenda), STIP1 (variante de emenda), STAG2 (variante de emenda), SPOP (F133L), SPEN (R806T), SOX17 (S403I), SMO (L412F), SMARCA4 (G1232S; R1135W; T910M), SMARCA1 (variante de emenda), SMAD4 (R361C; R361H; R445*), SF3B1 (G742D; K700E), SETD2 (variante de emenda), SCAI (Q155H), RUNX1 (R201*), RRAS2 (Q72L), RQCD1 (P131L), RPSAP58 (Q111E), RNF43 (G659V), RHOA (E40Q), RHEB (Y35N), RB1 (R579*), RAC1 (P29S), PTPRB (D1778N), PTPN11 (G503V; T468M), PTEN (A328Q; P248T; Q298*; R130*; R130G; R130L; R130P; R130Q; R233*; R335*; S170N; T319*; Y27D), PPP6C (R301C; S307L), PPP2R1A (P179R; R183W), POLE (variante de emenda), PIK3R1 (G376R; K567E; N564D), PIK3CA (C420R; C901F; D350G; E110delE; E453K; E542K; E545A; E545G; E545K; E726K; E81K; G1049R; G118D; H1047L; H1047R; K111E; K111N; M1043I; M1043V; N1044K; N345K; Q546K; Q546P; Q546R; R108H; R38H; R88Q; R93Q; V344G; V344M), PBRM1 (variante de emenda), PABPC3 (A313R), NRAS (G12C; G12D; G13D; G13R; Q61H; Q61K; Q61L; Q61R), NPM1 (Q289S; W288L), NOTCH1 (E2515V), NFE2L2 (D29H; E79Q; R34G), NF1 (K1661G; R440*), NCOR1 (variante de emenda), MYD88 (L265P), MYCN (P44L), MUC4 (H4205Q), MLL3 (variante de emenda), MLL2 (variante de emenda), MGA (R2435Q), MED12 (L1224F), MAX (H28R; R60Q), MAP2K4 (S184L), MAP2K1 (E203K; P124S), LRPPRC (variante de emenda), KRAS (A146T; G12A; G12C; G12D; G12F; G12R; G12S; G12V; G13C; G13D; K117N; Q61H; Q61K; Q61L; Q61R), KIT (D816V), KDR (S1100F), KDM6A (Q555*), ING1 (R339*), IDH2 (R140Q; R172K), IDH1 (R132C; R132G; R132H; R132S), HRAS (G12D; G13V; Q61K; Q61R), HIST1H3B

(E74K), HERC2 (variante de emenda), GNAS (R201C), GATA3 (P409A), FRG1 (E176*), FLT3 (D835Y), FGFR3 (S249C), FGFR2 (N550K; S252W), FBXW7 (G423V; R465C; R465H; R479Q; R505C; R505G), FAT1 (variante de emenda), FANCD2 (variante de emenda), ERBB4 (R711C), ERBB3 (D297Y; V104L; V104M), ERBB2 (D769Y; L755S; R678Q; S310F; V842I), EP300 (D1399N), EIF2AK3 (R911E), EGFR (A289T; A289V; G598V; L858R; L861Q; R108K; R222C), EEF1B2 (S43G), DNMT3A (R882C; R882H), CUL3 (variante de emenda), CUL1 (E485K), CTNNB1 (D32N; D32Y; G34E; G34R; S33C; S33F; S33Y; S37A; S37C; S37F; S37Y; S45F; T41A; T41I), CTCF (R448*), CSNK2A1 (H236R), CREBBP (R1446C), CR1 (E2220*; R2194*), CNOT3 (E20K), CLOCK (L123*), CLCC1 (P406Q), CLASP2 (M965W), CIC (R215W), CHD8 (variante de emenda), CHD4 (R1162W; R975H), CEP290 (I556N), CDKN2A (D84N; E120*; E88*; H83Y; P114L; P48L; Q50*; R58*; R80*; W110*), CDH1 (variante de emenda), CARM1 (A202V), BRAF (G466V; K601E; N581S; V600E; V600K), BAP1 (variante de emenda), B2M (L15F), ATRX (R1426*), ATM (variante de emenda), ARID2 (S297F), ARID1A (R1276*; R1335*; R1989*; R2158*; R693*, ARFGAP3 (N299M), APC (E1374*; F1491L; Q1367*; Q1378*; R1114*; R1450*; R213*; R216*; R302*; R564*; R805*; R876*; S1346*; T1556N), ALK (F1174L; R1275Q), AKT1 (E17K), ACVR2A (K437R), precursor de antígeno específico de próstata, antígeno 1 de câncer de pulmão de Kita-kyushu, glicoproteína de trofoblasto, inibidor 2A de quinase dependente de ciclina, inibidor 2A de quinase dependente de ciclina, isoformas 1/2/3, inibidor p16 de quinase 4 dependente de ciclina/supressor múltiplo de tumor 1, GTPase NRas ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer um dos referidos antígenos tumorais mutados, ou qualquer combinação dos mesmos. (Alterações de sequência no nível de proteína com um asterisco são descritas como deleção de aminoácido introduzindo um códon de

parada de tradução imediata).

[00111] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a invenção, pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 3719 - 27945; 76420 - 76439, 76440 – 76474 ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[00112] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial de acordo com a invenção pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com as SEQ ID NOs: 1 - 504 no pedido de patente WO2017182634 (como listado na Tabela 1) ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda

mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[00113] Por conseguinte, a região de codificação de molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a invenção, pode preferencialmente compreender uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 27946 - 52172; 76495 - 76514, 52173 - 76399; 76570 – 76589, 76515 – 76549, 76590 - 76624 ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[00114] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a invenção, pode compreender em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos one sequência de ácido nucleico de acordo com as SEQ ID NOs: 505 - 4536 no pedido de patente WO2017182634 (como listado na Tabela 1) ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo, em ordem crescente de preferência, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo me-

nos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[00115] De acordo com modalidades particularmente preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação um peptídeo ou proteína antigênico derivada de um antígeno de tumor selecionado de BRAF, PIK3CA, KRAS, IDH1, TP53, NRAS, AKT1, SF3B1, CDKN2A, RPSAP58, EGFR, NY-ESO1, MUC-1, 5T4, Her2, MAGE-A3, LY6K, CEACAM6, CEA, MCAK, KK-LC1, Gastrina, VEGFR2, MMP-7, MFOSF1, MAGE-A4, MAGE-A1, MAGE-C1, PRA-ME, Survivina, MAGE-A9, MAGE-C2, FGFR2, WT1, PSA, PSMA, precursor de antígeno específico de próstata, antígeno 1 de câncer de pulmão de Kita-kyushu, glicoproteína de trofoblasto, inibidor 2A de quinase dependente de ciclina, inibidor 2A de quinase dependente de ciclina, isoformas 1/2/3, inibidor p16 de quinase 4 dependente de ciclina/supressor múltiplo de tumor 1, GTPase NRas, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer um dos referidos antígenos tumorais, ou qualquer combinação dos mesmos.

Antígenos bacterianos, virais, de protozoários e fúngicos

[00116] De acordo com outras modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico derivada de um antígeno bacteriano, viral, de protozoário ou fúngico.

[00117] Preferencialmente, o referido pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico codificado por pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode ser derivada de um antígeno bacteriano, viral, de protozoário ou fúngico derivado de *Agrobacterium tumefaciens*, *Ajellomyces*

dermatitidis ATCC 60636, Alfapapilomavírus 10, ees ortohantavírus, vírus ees CHI-7913, Aspergillus terreus NIH2624, Vírus da hepatite E aviária, Babesia microti, Bacillus anthracis, Bacteria, Betacoronavirus England 1, Blattella germanica, Bordetella pertussis, Borna disease virus Giessen strain He/80, Borrelia burgdorferi B31, Borrelia burgdorferi CA12, Borrelia burgdorferi N40, Borrelia burgdorferi ZS7, Borrelia garinii IP90, Borrelia hermsii, Borreliella afzelii, Borreliella burgdorferi, Borreliella garinii, Bos taurus, Brucella melitensis, Brugia malayi, Bundibugyo ebolavirus, Burkholderia pseudomallei, Burkholderia pseudomallei K96243, Campylobacter jejuni, Campylobacter upsaliensis, Candida albicans, Cavia porcellus, Chikungunya virus, Chikungunya virus MY/08/065, Chikungunya virus Singapore/11/2008, Chikungunya virus strain LR2006_OPY1 IMT/Reunion Island/2006, Chikungunya virus strain S27-African prototipo, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Chlamydia trachomatis Serovar D, Chlamydiae, Clostridioides difficile, Clostridium difficile BI/NAP1/ 027, Clostridium tetani, Convict Creek 107 virus, Corynebacterium diphtheriae, Cowpox virus (Brighton Red) White-pock, Coxsackievirus A16, Coxsackievirus A9, Coxsackievirus B1, Coxsackievirus B2, Coxsackievirus B3, Coxsackievirus B4, Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonaviruses, Cryptosporidium parvum, Dengue virus, Dengue virus 1, Dengue virus 1 Nauru/West Pac/1974, Dengue virus 1 PVP159, Dengue virus 1 Singapore/S275/1990, Dengue virus 2, Dengue virus 2 D2/SG/05K4155DK1/2005, Dengue virus 2 Jamaica/1409/1983, Dengue virus 2 Puerto Rico/PR159-S1/1969, Dengue virus 2 strain 43, Dengue virus 2 Thailand/16681/84, Dengue virus 2 Thailand/NGS-C/1944, Dengue virus 3, Dengue virus 4, Dengue virus 4 Dominica/814669/1981, Dengue virus 4 Thailand/0348/1991, Dengue virus tipo 1 Hawaii, Ebola virus - Mayinga, Zaire, 1976, Ebolavirus, Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis, Echovirus E11, Echo-

virus E9, Ehrlichia canis str. Jake, Ehrlichia chaffeensis, Ehrlichia chaffeensis str. Arkansas, Entamoeba histolytica, Entamoeba histolytica YS-27, Enterococcus faecium, Enterovirus A, Enterovirus A71, Enterovirus C, Escherichia coli, Fasciola gigantica, Fasciola hepatica, Four Corners hantavirus, Francisella tularensis, Francisella tularensis subsp. holarctica LVS, Francisella tularensis subsp. tularensis SCHU S4, Gambierdiscus toxicus, GB virus C, Glossina morsitans morsitans, Gnathostoma binucleatum, Gp160, H1N1 subtipo, H5N1 subtipo, Haemophilus influenzae NTHi 1128, Haemophilus influenzae Serotipo B, Haemophilus influenzae Subtipo 1H, Hantaan orthohantavirus, Hantaan virus 76-118, HBV genotipo D, Helicobacter pylori, Helicobacter pylori 26695, Heligmosomoides polygyrus, Hepatitis B virus, Hepatitis B virus adr4, Hepatitis B virus ayw/France/Tiollais/1979, Hepatitis B virus genotipo D, Hepatitis B virus subtipo adr, Hepatitis B virus subtipo adw, Hepatitis B virus subtipo adw2, Hepatitis B virus subtipo adyw, Hepatitis B virus subtipo AYR, Hepatitis B virus subtipo ayw, Hepatitis C virus, Hepatitis C virus (isolate 1), Hepatitis C virus (isolate BK), Hepatitis C virus (isolate Con1), Hepatitis C virus (isolate Glasgow), Hepatitis C virus (isolate H), Hepatitis C virus (isolate H77), Hepatitis C virus (isolate HC-G9), Hepatitis C virus (isolate HCV-K3a/650), Hepatitis C virus (isolate Japanese), Hepatitis C virus (isolate JK049), Hepatitis C virus (isolate NZL1), Hepatitis C virus (isolate Taiwan), Hepatitis C virus genotipo 1, Hepatitis C virus genotipo 2, Hepatitis C virus genotipo 3, Hepatitis C virus genotipo 4, Hepatitis C virus genotipo 5, Hepatitis C virus genotipo 6, Hepatitis C virus HCT18, Hepatitis C virus HCV-KF, Hepatitis C virus isolate HC-J1, Hepatitis C virus isolate HC-J6, Hepatitis C virus isolate HC-J8, Hepatitis C virus JFH-1, Hepatitis C virus subtipo 1a, Hepatitis C virus subtipo 1a Chiron Corp., Hepatitis C virus subtipo 1b, Hepatitis C virus subtipo 1b AD78, Hepatitis C virus subtipo 1b isolate BE-11, Hepatitis C virus subtipo 1b JK1, Hepatitis C virus

subtipo 2a, Hepatitis C virus subtipo 2b, Hepatitis C virus subtipo 3a, Hepatitis C virus subtipo 5a, Hepatitis C virus subtipo 6a, Hepatitis delta virus, Hepatitis delta virus TW2667, Hepatitis E virus, Hepatitis E virus (strain Burma), Hepatitis E virus (strain Mexico), Hepatitis E virus SAR-55, Hepatitis E virus tipo 3 Kernow-C1, Hepatitis E virus tipo 4 JAK-Sai, Hepatovirus A, Heron hepatitis B virus, Herpes simplex virus (tipo 1/strain 17), Herpesviridae, HIV-1 CRF01_AE, HIV-1 grupo O, HIV-1 M:A, HIV-1 M:B, HIV-1 M:B_89,6, HIV-1 M:B_HXB2R, HIV-1 M:B_MN, HIV-1 M:C, HIV-1 M:CRF01_AE, HIV-1 M:G, HIV-1 O_ANT70, Human adenovirus 11, Human adenovirus 2, Human adenovirus 40, Human adenovirus 5, Human alphaherpesvirus 1, Human alphaherpesvirus 2, Human alphaherpesvirus 3, Human betaherpesvirus 5, Human betaherpesvirus 6B, Human bocavirus 1, Human bocavirus 2, Human bocavirus 3, Human coronavirus 229E, Human coronavirus OC43, Human endogenous retrovirus, Human endogenous retrovirus H, Human endogenous retrovirus K, Human enterovirus 71 Subgrupo C4, Human gamaherpesvirus 4, Human gamaherpesvirus 8, Human hepatitis A virus Hu/Australia/HM175/1976, Human herpesvirus 1 strain KOS, Human herpesvirus 2 strain 333, Human herpesvirus 2 strain HG52, Human herpesvirus 3 H-551, Human herpesvirus 3 strain Oka vaccine, Human herpesvirus 4 strain B95-8, Human herpesvirus 4 tipo 1, Human herpesvirus 4 tipo 2, Human herpesvirus 5 strain AD169, Human herpesvirus 5 strain Towne, Human herpesvirus 6 (strain Uganda-1102), Human herpesvirus 7 strain JI, Human immunodeficiency virus 1, Human immunodeficiency virus 2, Human immunodeficiency virus tipo 1 (isolate YU2), Human immunodeficiency virus tipo 1 (JRCSF ISOLATE), Human immunodeficiency virus tipo 1 (NEW YORK-5 ISOLATE), Human immunodeficiency virus tipo 1 (SF162 ISOLATE), Human immunodeficiency virus tipo 1 (SF33 ISOLATE), Human immunodeficiency virus tipo 1 BH10, Human metapneumovi-

rus, Human orthopneumovirus, papilomavírus humano, papilomavírus humano tipo 11, papilomavírus humano tipo 16, papilomavírus humano tipo 18, papilomavírus humano tipo 29, papilomavírus humano tipo 31, papilomavírus humano tipo 33, papilomavírus humano tipo 35, papilomavírus humano tipo 39, papilomavírus humano tipo 44, papilomavírus humano tipo 45, papilomavírus humano tipo 51, papilomavírus humano tipo 52, papilomavírus humano tipo 58, papilomavírus humano tipo 59, papilomavírus humano tipo 6, papilomavírus humano tipo 68, papilomavírus humano tipo 6b, papilomavírus humano tipo 73, vírus da parainfluenza humano 3 (cepa NIH 47885), parechovírus humano 1, parvovírus humano 4, parvovírus humano B19, poliovírus humano 1, poliovírus humano 1 Mahoney, poliovírus humano 3, poliomavírus humano 1, vírus sincicial respiratório humano (cepa RSB1734), vírus sincicial respiratório humano (cepa RSB6190), vírus sincicial respiratório humano (cepa RSB6256), vírus sincicial respiratório humano (cepa RSB642), vírus sincicial respiratório humano (subgrupo B/cepa 18537), vírus sincicial respiratório humano A, vírus sincicial respiratório humano A cepa Long, vírus sincicial respiratório humano A2, vírus sincicial respiratório humano S2, respirovírus humano 3, rinovírus humano A89, rotavírus humano A, vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (Caribenho isolado), vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (isolado MT-2), vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (cepa ATK), vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (africano isolado), vírus linfotrópico T humano 1, vírus linfotrópico T humano 2, vírus Influenza A, vírus Influenza A (A/Anhui/1/2005(H5N1)), vírus Influenza A (A/Anhui/PA-1/2013(H7N9)), vírus Influenza A (A/Argentina/3779/94(H3N2)), vírus Influenza A (A/Auckland/1/2009(H1N1)), vírus Influenza A (A/Bar-headed Goose/Qinghai/61/05(H5N1)), vírus Influenza A (A/Brevig Mission/1/1918(H1N1)), vírus Influenza A (A/Califórnia/04/2009(H1N1)), vírus Influenza A (A/Califórnia/07/2009(H1N1)), vírus Influenza A

(A/Califórnia/08/2009(H1N1)), vírus Influenza A (A/Califórnia/10/1978 (H1N1)), vírus Influenza A (A/Christchurch/2/1988(H3N2)), vírus Influenza A (A/Cordoba/3278/96(H3N2)), vírus Influenza A (A/França/75/97 (H3N2)), vírus Influenza A (A/Fujian/411/2002(H3N2)), vírus Influenza A (A/Hong Kong/01/2009(H1N1)), vírus Influenza A (A/Hong Kong/1/1968(H3N2)), vírus Influenza A (A/Indonésia/CDC699/2006(H5N1)), vírus Influenza A (A/Iran/1/1957(H2N2)), vírus Influenza A (A/Memphis/13/1978(H1N1)), vírus Influenza A (A/Memphis/4/1980(H3N2)), vírus Influenza A (A/Nanchang/58/1993(H3N2)), vírus Influenza A (A/Nova York/232/2004(H3N2)), vírus Influenza A (A/Nova_York/15/94(H3N2)), vírus Influenza A (A/Nova_York/17/94(H3N2)), vírus Influenza A (A/Ohio/3/95(H3N2)), vírus Influenza A (A/Otago/5/2005(H1N1)), vírus Influenza A (A/Porto Rico/8/1934(H1N1)), vírus Influenza A (A/Shangdong/5/94(H3N2)), vírus Influenza A (A/Ilhas Salomão/3/2006 (passagem em ovo)(H1N1)), vírus Influenza A (A/ Carolina do Sul/1/1918 (H1N1)), vírus Influenza A (A/suíno/Hong Kong/126/1982(H3N2)), vírus Influenza A (A/suíno/Iowa/15/1930(H1N1)), vírus Influenza A (A/Sydney/05/97-like(H3N2)), vírus Influenza A (A/Texas/1/1977 (H3N2)), vírus Influenza A (A/Udorn/307/1972(H3N2)), vírus Influenza A (A/Uruguai/716/2007(H3N2)), vírus Influenza A (A/USSR/26/1985 (H3N2)), vírus Influenza A (A/Vietnã/1203/2004(H5N1)), vírus Influenza A (A/Vietnã/1194/2004(H5N1)), vírus Influenza A (A/Wellington/75/2006(H1N1)), vírus Influenza A (A/Wilson-Smith/1933(H1N1)), vírus Influenza A (A/Wuhan/359/1995(H3N2)), vírus Influenza A (cepa A/EQUINO/NEW MARKET/76), vírus Influenza B, vírus da encefalite japonesa, vírus da encefalite japonesa cepa Nakayama, vírus da encefalite japonesa Vellore P20778, JC poliomavírus, Junin mamarenavírus, Klebsiella pneumoniae, Kumlinge virus, Lake Victoria marburgvírus - Popp, Lassa mamarenavírus, Lassa vírus Josiah, Leishmania, Leishmania aethiopica, Leishmania braziliensis, Leishmania braziliensis

sis MHOM/BR/75/M2904, vírus da parainfluenza humano 3 (cepa NIH 47885), parechovírus humano 1, parvovírus humano 4, parvovírus humano B19, poliovírus humano 1, poliovírus humano 1 Mahoney, poliovírus humano 3, poliomavírus humano 1, vírus sincicial respiratório humano (cepa RSB1734), vírus sincicial respiratório humano (cepa RSB6190), vírus sincicial respiratório humano (cepa RSB6256), vírus sincicial respiratório humano (cepa RSB642), vírus sincicial respiratório humano (subgrupo B/cepa 18537), vírus sincicial respiratório humano A, vírus sincicial respiratório humano A cepa Long, vírus sincicial respiratório humano A2, vírus sincicial respiratório humano S2, respirovírus humano 3, rinovírus humano A89, rotavírus humano A, vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (Caribenho isolado), vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (isolado MT-2), vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (cepa ATK), vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (africano isolado), vírus linfotrópico T humano 1, vírus linfotrópico T humano 2, vírus Influenza A, vírus Influenza A (A/Anhui/1/2005(H5N1)), vírus Influenza A (A/Anhui/PA-1/2013(H7N9)), vírus Influenza A (A/Argentina/3779/94(H3N2)), vírus Influenza A (A/Auckland/1/2009(H1N1)), vírus Influenza A (A/Bar-headed Goose/Qinghai/61/05(H5N1)), vírus Influenza A (A/Brevig Mission/1/1918(H1N1)), vírus Influenza A (A/Califórnia/04/2009(H1N1)), vírus Influenza A (A/Califórnia/07/2009(H1N1)), vírus Influenza A (A/Califórnia/08/2009(H1N1)), vírus Influenza A (A/Califórnia/10/1978(H1N1)), vírus Influenza A (A/Christchurch/2/1988(H3N2)), vírus Influenza A (A/Cordoba/3278/96(H3N2)), vírus Influenza A (A/França/75/97(H3N2)), vírus Influenza A (A/Fujian/411/2002(H3N2)), vírus Influenza A (A/Hong Kong/01/2009(H1N1)), vírus Influenza A (A/Hong Kong/1/1968(H3N2)), vírus Influenza A (A/Indonésia/CDC699/2006(H5N1)), vírus Influenza A (A/Iran/1/1957(H2N2)), vírus Influenza A (A/Memphis/13/1978(H1N1)), vírus Influenza A (A/Memphis/4/1980(H3N2)), vírus Influenza A

(A/Nanchang/58/1993(H3N2)), vírus Influenza A (A/Nova York/232/2004(H3N2)), vírus Influenza A (A/Nova_York/15/94(H3N2)), vírus Influenza A (A/Nova_York/17/94(H3N2)), vírus Influenza A (A/Ohio/3/95(H3N2)), vírus Influenza A (A/Otago/5/2005(H1N1)), vírus Influenza A (A/Porto Rico/8/1934(H1N1)), vírus Influenza A (A/Shangdong/5/94(H3N2)), vírus Influenza A (A/Ilhas Salomão/3/2006 (passagem em ovo)(H1N1)), vírus Influenza A (A/ Carolina do Sul/1/1918(H1N1)), vírus Influenza A (A/suíno/Hong Kong/126/1982(H3N2)), vírus Influenza A (A/suíno/Iowa/15/1930(H1N1)), vírus Influenza A (A/Sydney/05/97-like(H3N2)), vírus Influenza A (A/Texas/1/1977(H3N2)), vírus Influenza A (A/Udorn/307/1972(H3N2)), vírus Influenza A (A/ Uruguai/716/2007(H3N2)), vírus Influenza A (A/USSR/26/1985(H3N2)), vírus Influenza A (A/Vietnã/1203/2004(H5N1)), vírus Influenza A (A/Vietnã/1194/2004(H5N1)), vírus Influenza A (A/Wellington/75/2006(H1N1)), vírus Influenza A (A/Wilson-Smith/1933(H1N1)), vírus Influenza A (A/Wuhan/359/1995(H3N2)), vírus Influenza A (cepa A/EQUINO/NEW MARKET/76), vírus Influenza B, vírus da encefalite japonesa, vírus da encefalite japonesa cepa Nakayama, vírus da encefalite japonesa Vellore P20778, JC poliomavírus, Junin mamarenavírus, Klebsiella pneumoniae, Kumlinge vírus, Lake Victoria marburgvírus - Popp, Lassa mamarenavírus, Lassa vírus Josiah, Leishmania, Leishmania aethiopica, Leishmania braziliensis, Leishmania braziliensis MHOM/BR/75/M2904, Leishmania chagasi, Leishmania donovani, Leishmania infantum, Leishmania major, Leishmania major cepa Friedlin, Leishmania panamensis, Leishmania pifanoi, Leptospira interrogans, Leptospira interrogans serovar Australis, Leptospira interrogans serovar Copenhageni, Leptospira interrogans serovar Copenhageni str. Fiocruz L1-130, Leptospira interrogans serovar Lai, Leptospira interrogans serovar Lai str. HY-1, Leptospira interrogans serovar Pomona, vírus da cereja pequena 1, mamarenavírus da coriomeningite linfocítica, mor-

billivírus do sarampo, vírus do sarampo cepa Edmonston, poliomavírus de células de Merkel, Mobala mammarenavírus, vírus Vaccinia Ankara modificado, Moraxella catarrhalis O35E, Mupapillomavírus 1, Mus musculus, Mycobacterium, Mycobacterium abscessus, Mycobacterium avium, Mycobacterium avium serovar 8, Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis, Mycobacterium bovis AN5, Mycobacterium bovis BCG, Mycobacterium bovis BCG str. Pasteur 1173P2, Mycobacterium fortuitum subsp. fortuitum, Mycobacterium gilvum, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium leprae, Mycobacterium leprae TN, Mycobacterium marinum, Mycobacterium neoaurum, Mycobacterium phlei, Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis CDC1551, Mycobacterium tuberculosis H37Ra, Mycobacterium tuberculosis H37Rv, Mycobacterium ulcerans, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae FH, Mycoplasma pneumoniae M129, Necator americanus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis serogrupo B H44/76, Nipah henipavírus, Norovírus genogrupo 2 Camberwell 1890, Onchocerca volvulus, Orientia tsutsugamushi, Oryctolagus cuniculus, Pan troglodytes, Paracoccidioides brasiliensis, Paracoccidioides brasiliensis B339, Plasmodium falciparum, Plasmodium falciparum 3D7, Plasmodium falciparum 7G8, Plasmodium falciparum FC27/Papua Nova Guiné, Plasmodium falciparum FCR-3/Gambia, Plasmodium falciparum isolado WELLCOME, Plasmodium falciparum K1, Plasmodium falciparum LE5, Plasmodium falciparum Mad20/Papua Nova Guiné, Plasmodium falciparum NF54, Plasmodium falciparum Palo Alto/Uganda, Plasmodium falciparum RO-33, Plasmodium reichenowi, Plasmodium vivax, Plasmodium vivax NK, Plasmodium vivax Sal-1, Plasmodium vivax cepa Belem, Plasmodium vivax-like sp., Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas gingivalis 381, Porphyromonas gingivalis OMZ 409, Prevotella sp. oral taxon 472 str. F0295, Pseudomonas aeruginosa, Puumala orthohantavírus, Puu-

mala vírus (cepa Umea/hu), Puumala vírus sotkamo/v-2969/81, Pythium insidiosum, Ravn vírus - Ravn, Kenya, 1987, vírus sincicial respiratório, Rhodococcus fascians, Rhodococcus hoagii, vírus da rubéola, vírus da rubéola cepa M33, vírus da rubéola cepa Therien, vírus da rubéola vaccine cepa RA27/3, Saccharomyces cerevisiae, Saimiriine gamaherpesvírus 2, Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhi, Salmonella 'grupo A', Salmonella 'grupo D', Salmonella sp. 'grupo B', vírus do rato Sapporo, SARS coronavírus, SARS coronavírus BJ01, SARS coronavírus TJF, SARS coronavírus Tor2, SARS coronavírus Urbani, Schistosoma, Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni, Schistosoma mansoni Porto Rico, ortohantavírus Sem Nome, Sindbis vírus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus subsp. aureus COL, Staphylococcus aureus subsp. aureus MRSA252, Streptococcus, Streptococcus mutans, Streptococcus mutans MT 8148, Streptococcus oralis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pyogenes serótipo M24, Streptococcus pyogenes serótipo M3 D58, Streptococcus pyogenes serótipo M5, Streptococcus pyogenes serótipo M6, Streptococcus sp. 'grupo A', Taenia crassiceps, Taenia saginata, Taenia solium, vírus da encefalite transmitido por carrapatos, Toxocara canis, Toxoplasma gondii, Toxoplasma gondii ME49, Toxoplasma gondii RH, Toxoplasma gondii tipo I, Toxoplasma gondii tipo II, Toxoplasma gondii tipo III, Toxoplasma gondii VEG, Treponema pallidum, Treponema pallidum subsp. pallidum str. Nichols, Trichomonas vaginalis, Triticum aestivum, Trypanosoma brucei brucei, Trypanosoma brucei gambiense, Trypanosoma cruzi, Trypanosoma cruzi Dm28c, Trypanosoma cruzi cepa CL Brener, vírus Vaccinia, vírus da estomatite vesicular, Vibrio cholerae, vírus West Nile, vírus West Nile NY-99, Wuchereria bancrofti, vírus da febre amarela 17D/Tiantan, Yersinia enterocolitica, vírus Ebola do Zaire, Zika vírus, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer um dos referidos

antígenos bacterianos, virais, de protozoários e fúngicos, ou qualquer combinação dos mesmos.

Antígenos Alogênicos

[00118] De acordo com outras modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico derivada de um antígeno alogênico.

[00119] Um "antígeno alogênico" ou "aloantígeno" ou "isoantígeno" é um antígeno existente em formas alternativas (alélicas) em uma espécie, e pode, portanto, induzir aloimunidade (ou isoimunidade) em membros da mesma espécie, por exemplo, após transfusão de sangue, transplante de tecidos ou órgãos ou, às vezes, gravidez. Antígenos alogênicos típicos incluem antígenos de histocompatibilidade e antígenos de grupos sanguíneos. No contexto da presente invenção, antígenos alogênicos são preferencialmente de origem humana. A provisão de um ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, que codifica uma proteína antigênica ou peptídeo derivado de um antígeno alogênico pode, por exemplo, ser usada para induzir tolerância imune em relação ao referido antígeno alogênico.

[00120] Preferencialmente, o pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico codificado por pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, pode ser derivada de um antígeno alogênico derivado ou selecionado de precursor de UDP-glucuronosiltransferase 2B17, antígeno de MHC classe I HLA-A2, precursor de Fator de coagulação VIII, fator de coagulação VIII, precursor de trombopoietina (Fator de estimulação de colônia de megacariócito) (Ligante oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativa) (ligante C-mpl) (ML) (fator de desenvolvimento e crescimento megacariócito) (MGDF), Integrina beta-3, histocompatibilidade

(minor) HA-1, SMCY, timosina beta-4, Y-cromossomal, Histona demetilase UTY, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DP(W2) beta, isoforma 1 demetilase 5D específica de lisina, miosina-Ig, Hidrolase de terminal carboxil de ubiquitina provável FAF-Y, Prócathepsina H, DRB1, variante MHC DR beta DRw13, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DRB1-15 beta, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, precursor de cadeia DRB1-1 beta, forma variante de proteína de histocompatibilidade menor HMSD, HLA-DR3, cadeia B, Proteína de histocompatibilidade Humana Classe II Hla-Dr1 (Dra, Drb1 0101) (Domínio extracelular) complexada com peptídeo endógeno, MHC classe II HLA-DRB1, MHC classe I HLA-A, antígeno B de leucócito humano, ativador like-3 de proteína Ras, anoctamina-9, RNA helicase dependente de ATP DDX3Y, Protocaderina-11 ligada a Y, KIAA0020, região variável de cadeia leve de anticorpo específico da forma de leucina 33 de glicoproteína de plaquetas IIIa, dead box, isoforma Y, isoforma 2 de RNA helicase dependente de ATP DDX3X, proteína HLA-DRB1, Integrina beta 3 truncada, glicoproteína IIIa, glicoproteína de membrana plaquetária IIb, Anidrase carbônica 1, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, precursor de cadeia A-11 alfa, antígeno HLA-A11 A11.2, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia A-68 alfa, MHC HLA-B51, antígeno de MHC classe I HLA-A30, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, variante de precursor da cadeia A-1 alfa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I B-57, antígeno de MHC classe I, antígeno de MHC classe II, MHC HLA-DR-beta glicoproteína de superfície celular, glicoproteína de cadeia DR7 beta, MHC DR-beta, antígeno de linfócito, colágeno tipo V alfa 1, colágeno alfa-2(V) cadeia preproteína, isoforma d de proteína de corpo nuclear sp110, integrina, alfa 2b (glicoproteína de plaqueta IIb de complexo IIb/IIIa, antígeno CD41), isoforma CRA_c, proteína ribossomal 40S S4, isoforma 1 Y, proteína não carac-

terizada KIAA1551, fator VIII, UDP-glucuronosiltransferase 2B17, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia A-2 alfa, trombopoietina, proteína de histocompatibilidade HA-1 menor, demetilase específica de lisina 5D, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DP beta 1, miosina-Ig não convencional, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DRB1-13 beta, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DRB1-1 beta, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DRB1-3, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia B-46 alfa, Homólogo pu-milio 3, RNA helicase dependente de ATP DDX3X, Integrina alfa-IIb, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia A-11 alfa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia B-51 alfa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia A-30 alfa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia A-1 alfa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia B-57 alfa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia B-40 alfa, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DRB1-7 beta, antígeno de histocompatibilidade de HLA classe II, cadeia DRB1-12 beta, cadeia de colágeno alfa-1(V), cadeia de colágeno alfa-2(V), proteína de corpo nuclear Sp110, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer um dos referidos antígeno alogênicos, ou qualquer combinação dos mesmos.

Autoantígenos

[00121] De acordo com outras modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico derivada de um autoantígeno.

[00122] Um "autoantígeno" um "auto-"antígeno endógeno que – apesar de ser um constituinte corporal normal – induz uma reação au-

toimune no hospedeiro. No contexto da presente invenção, autoantígenos são preferencialmente de origem humana. A provisão de um ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, codificando um peptídeo ou proteína antigênico derivado de um autoantígeno pode, por exemplo, ser usada para induzir tolerância imune para o referido autoantígeno.

[00123] Preferencialmente, o pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico codificado por pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, pode codificar um peptídeo ou proteína antigênico derivado de um autoantígeno derivado ou selecionado de chaperonina 2 de 60 kDa, Lipoproteína LpqH, antígeno de melanoma reconhecido por células T 1, sequência A relacionada a polipeptídeo classe I MHC, proteína de origem, poliproteína estrutural, Tirosinase, Proteína proteolípídica de mielina, antígeno nuclear Epstein-Barr 1, Glicoproteína envelope GP350, Poliproteína genômica, Cadeia alfa-1 (II) de colágeno, proteína de núcleo de Agrecano, receptor de hormônio estimulador de melanócito, subunidade alfa de receptor de acetilcolina, proteína de choque térmico de 60 kDa, mitocondrial, Histona H4, Miosina-11, Glutamato descarboxilase 2, chaperonina de 60 kDa, proteína semelhante a PqqC, Timosina beta-10, proteína básica de mielina, antígeno nuclear Epstein-Barr 4, proteína de melanócito PMEL, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta 1 DQ proteína de membrana latente 2, integrina beta-3, nucleoproteína, proteína ribossomal L10 60S, proteína BOLF1, proteína ribossomal ácida P2 60S, proteína de membrana latente 1, cadeia alfa-2 (VI) de colágeno, Exodesoxirribonuclease V, gama, Proteína trans-ativadora BZLF1, S-arrestina, antígeno de histocompatibilida classe I de HLA, cadeia alfa A-3, Proteína CT_579, Matrinal-3, glicoproteína B de envelope, metaloprotease de zinco dependente de ATP FtsH, ribonucleoproteína nuclear pequena

U1 de 70 kDa, antígeno CD48, Cadeia beta de tubulina, Actina, citoplasmática 1, antígeno nuclear Epstein-Barr 3, Proteína 1 que interage com a família NEDD4, proteína ribossomal 60S L28, proteína 2 imediata precoce, insulina, isoforma 2, queratina, citoesquelético 3 tipo II, proteína matriz 1, histona H2A.Z, homólogo ICP27 do fator de exportação de mRNA, proteínas B e B' associadas à ribonucleoproteína nuclear pequena, proteína periplásmica rica em cisteína grande OmcB, Smoothelin, ribonucleoproteína nuclear pequena Sm D1, subunidade epsilon de receptor de acetilcolina, fosfatase da família de repetição de invasina, cadeia B de alfa-cristalina, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta DRB1-13, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta DRB1-4, componente acetiltransferase de complexo de piruvato desidrogenase de resíduo de dihidrolipilina, mitocondrial, queratina, citoesquelético 18 tipo I, antígeno nuclear Epstein-Barr 6, proteína Tax-1, Vimentina, Queratina, citoesquelético 17 tipo I, Queratina, citoesquelético 10 tipo I, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-27, tiroglobulina, subunidade gama de receptor de acetilcolina, proteína chaperona DnaK, proteína U24, subunidade A de quinona redutase de NADH de translocação de Na(+), fosfoproteína de 65 kDa, subunidade de ligação a ATP protease Clp dependente de ATP provável, proteína de membrana externa provável PmpC, proteína 1B de choque térmico de 70 kDa, hemaglutinina, toxina tetânica, enolase, proteína 1 contendo domínios de homologia associados a Ras e pleckstrina, queratina, citoesquelético 7 tipo II, miosina-9, proteína Hc1 semelhante à histona H1, glicoproteína de envelope gp160, Subunidade beta de urease, Receptor 1 de polipeptídeo intestinal vasoativo, Homólogo da interleucina-10 viral, Histona H3.3, subunidade de proteína de replicação A de 32 kDa, proteína da membrana externa provável PmpD, insulina-2, tautomerase de L-dopacromo, queratina, citoesquelético 9 tipo I, glicoproteína de

envelope H, subunidade catalítica de DNA beta-2-glicoproteína 1, glicoproteína do envelope gp62, albumina do soro, principal proteína de ligação ao DNA, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa A-2, mieloblastina, membro I da família de domínio anquirina POTE, proteína E7, proteína de efluxo previsto, ativador de replicação e de transcrição, poliproteína Gag-Pro-Pol, proteína do capsídeo VP26, proteína do capsídeo principal, regulador de apoptose BHRF1, antígeno nuclear Epstein-Barr 2, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia beta DRB1-16, cadeia alfa-3 (IV) de colágeno, glicose-6-fosfatase, glicose-6-fosfatase 3, cadeia alfa-5 (IV) de colágeno, proteína Nef, proteína ácida fibrilar glial, fibrilina-1, tenascina, Estromelisina-1, collagenase intersticial, subunidade catalítica de Calpaína-2, proteoglicano de sulfato de condroitina 4, cadeia beta de fibrinogênio, proteína chaperona DnaJ, proteína 1 semelhante à quitinase-3, metaloproteinase-16, topoisomerase 1 de DNA, proteína 1 relacionada à folistatina, região C da cadeia gama 1 Ig, região C de cadeia gama-3 Ig, cadeia alfa-2 (XI) de colágeno, Desmogleína-3, cadeia alfa de fibrinogênio, filagrina, região V de cadeia beta de receptor de célula T CTL-L17, região C de cadeia beta-1 de receptor de célula T, região V-I de cadeia pesada Ig EU, cadeia alfa-1 (IV) de colágeno, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa Cw-7, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-35, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-38, proteína B2 do grupo de alta mobilidade, região V-II de cadeia pesada de Ig ARH-77, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta 4 DR, região C de cadeia capa de Ig, alfa-enolase, proteína transmembranar 5 associada a lisossomos, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-52, ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas A2/B1, região V de cadeia beta de receptor de célula T YT35, região C de cadeia gama-4 de Ig, região C de cadeia beta-2 de receptor de cé-

lula T, membro 2 de subfamília B de homólogo DnaJ, membro 1 de subfamília A de homólogo DnaJ, região V-IV de cadeia capa de Ig Len, região V-II de cadeia pesada de Ig OU, região V-IV de cadeia capa de Ig B17, 3'-fosfodiesterase de 2', 3'-nucleotídeo cíclico, região V-II de cadeia pesada de Ig MCE, região V-III de cadeia capa de Ig HIC, região V-II de cadeia pesada de Ig COR, glicoproteína de oligodendrócito de mielina, região V-II de cadeia capa de Ig RPMI 6410, região V-II de cadeia capa de Ig GM607, polipeptídeo 5 do tipo imunoglobulina lambda, região V-II de cadeia pesada de Ig WAH, biotina-proteína ligase, oligodendrócito- glicoproteína de mielina, transaldolase, proteína associada ao complexo DNA helicase/primase, interferon beta, proteína básica de oligodendrócito associada à mielina, glicoproteína associada à mielina, glicoproteína de fusão F0, proteína de mielina P0, região V-II de cadeia lambda de Ig MGC, DNA primase, proteína secundária de capsídeo L2, proteína P2 de mielina, proteína de mielina periférica 22, proteína 3 de ligação ao retinol, membro A1 de subfamília 1 de butirotifilina, Nuclease alcalina, Claudina-11, N-acetilmuramoil-L-alanina amidase CwIH, GTPase Der, transposase possível, transportador ABC, proteína de ligação a ATP, putativa, cadeia alfa-2 (IV) de colágeno, calpastatina, região V-III de cadeia capa de Ig SIE, proteína ligase TRIM68 de ubiquitina E3, receptor ionotrópico de glutamato, NMDA 2A, cadeia alfa espectrina, não eritrocítico 1, proteína La de lúpus, subunidade A de subcomponente C1q de complemento C1q, ribonucleoproteína A nuclear pequena /ribonucleoproteína SS-A/Ro de 60 kDa, proteína de reparo de DNA XRCC4, proteína centromérica A do tipo histona H3, histona H1.4, sequência endógena relacionada a HTLV-1 putativo, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia DRB1-3, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta DRB1-1, ribonucleoproteína nuclear pequena Sm D3, membro da superfamília 6 de receptor de fator de necrose de tumor, Fosfomano-

mutase/fosfoglucomutase, Subunidade terminase tripartida UL15, proteassoma subunidade beta tipo 3, antígeno nuclear de célula proliferativa, Proteína de capsídeo interna sigma-2, Histona H2B tipo 1, ubiquitin E3-proteína ligase TRIM21, subunidade RPB1 de RNA polimerase II direcionada a DNA, proteína 6 de complemento cruzado de reparo de raios X, ribonucleoproteína C nuclear pequena U1, Caspase-8, proteína ribossomal L7 60S, receptor de 5-hidroxitriptamina 4, proteína associada à ribonucleoproteína nuclear pequena N, Exportina-1, proteína ribossomal ácida P0 60S, polipeptídeo pesado de neurofilamento, env putativo, região C de cadeia alfa de receptor de célula T, região V de cadeia alfa de receptor de célula T CTL-L17, fator sigma de RNA polimerase SigA, ribonucleoproteína nuclear pequena Sm D2, cadeia iota de imunoglobulina, região V-III de cadeia capa de Ig WOL, Histona H2B tipo 1-F/J/L, proteína do grupo de alta mobilidade B1, proteína de complemento cruzado de reparo de raio X 5, receptor muscarínico de acetilcolina M3, fator de transcrição viral principal ICP4, subunidade alfa-1A de canal de cálcio do tipo P/Q dependente de voltagem, proteína de choque térmico HSP 90-beta, DNA topoisomerase 2-beta, Histona H3.1, membro 6 da superfamília de ligante de fator de necrose de tumor, fosfo-N-acetilmuramoil-pentapeptídeo-transferase, subunidade alfa de hemoglobina, Apolipoproteína E, Antígeno CD99, subunidade beta de ATP sintase, mitocondrial, subunidade delta de receptor de acetilcolina, membro da família desidrogenase 10 da Acil-CoA, motivo KN e proteína 3 que contém domínio de repetição de anquirina e motivo KN, proteína 1 que contém domínio SAM e SH3, fator de alongamento 1-alfa 1, Proteína nuclear de ligação ao GTP Ran, miosina-7, proteína do tipo sal 1, proteína de ligação ao IgGFc, ubiquitina E3-proteína ligase SIAH1, proteína 2 do tipo densa muscular 2, anexina A1, homólogo de proteína PET117, mitocondrial, caseína ubíqua nuclear e substrato quinase dependente de ciclina 1, regulador pleiotró-

pico 1, NADH desidrogenase [ubiquinona] 1 alfa subcomplexo subunidade 3, subunidade alfa da proteína G (o) de ligação a nucleotídeo guanina, proteína 1B associada ao microtúbulo, L-serina desidratase/L-treonina desaminase, proteína do centrômero J, SH3 e proteína 3 de múltiplos domínios de repetição de anquirina, Fumarato hidratase, mitocondrial, Cofilina-1, proteína 9 ativadora de Rho GTPase, Citidililtransferase 1 de fosfatidato, polipeptídeo leve de neurofilamento, Cal-sintenina-1, componente de transamidase GPI PIG-T, Perilipina-3, homólogo D de proteína unc-13, proteína SMU1 contendo repetição de WD40, polipeptídeo médio de neurofilamento, Proteína S100-B, Carboxipeptidase E, Neurexin -2-beta, proteína desacetilase sirtuína-2 dependente de NAD, proteína 40 que contém motivo tripartido, Neurexina-1-beta, anexina A11, subunidade beta da hemoglobina, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, proteína 3 de ligação a nucleotídeo da tríade de histidina, subunidade e de sintase de ATP, mitocondrial, proteína de choque térmico de 10 kDa, mitocondrial, antígeno de tumor celular p53, receptor 1 semelhante à imunoglobulina associada a leucócito, cadeia alfa-1B de tubulina, fator de junção, rico em prolina e glutamina, receptor olfativo 10A4, histona H2B tipo 2-F, Calmodulin, proteína de ligação ao RNA Raly, proteína 1 de interação com fosfoinositídeo-3-quinase, alfa-2-macroglobulina, fosforilase de glicogênio, forma cerebral, complexo THO subunidade 4, Proteína associada à diferenciação de neuroblasto AHNK, Fosfoserina aminotransferase, Transportador/veículo de folato mitocondrial, Protease específica de sentrin 3, Fator de montagem de aglomerado de Fe-S citosólico NUBP2, Histona desacetilase 7, isoforma alfa de subunidade B reguladora de serina/treonina-proteína fosfatase 2A de 55 kDa, subunidade alfa de subunidade B" reguladora de serina/treonina-proteína fosfatase 2A, Gelsolin, fator de crescimento semelhante à insulina II, proteína de junção apertada ZO-1, proteína de interação Hsc70, regulador de

transporte de íon contendo domínio FXYD 6, subunidade mu-1 de complexo de AP-1, Sintenina-1, proteína 7 de ferro-enxofre de NADH desidrogenase [ubiquinona], mitocondrial, receptor de lipoproteína de baixa densidade, fator de transcrição de domínio LIM LMO4, cadeia beta de espectrina, não eritrocítico 1, membro 2 de subfamília A de cassete de ligação a ATP, subunidade C2 de NADH desidrogenase [ubiquinona] 1, proteína 1 do tipo SPARC, subunidade alfa de flavoproteína de transferência de elétron, mitocondrial, glutamato desidrogenase 1, mitocondrial, Complexina-2, porco-espinho de proteína-serina O-palmitoleoiltransferase, proteína 2 contendo domínio de plexina, treonina sintase do tipo 2, Testican-2, receptor de quimiocina C-X-C tipo 1, proteína ativadora de 5-lipoxigenase de araquidonato, Neuroguidina, Ácido graxo 2-hidroxilase, Fator nuclear 1 tipo X, Proteína 1 semelhante a LanC, Glutamina sintetase, glicoproteína 1 de membrana associada a lisossomo, Apolipoproteína A-I, Alfa-aducina, subunidade beta-3 de proteína G (I)/G (S)/G (T) de ligação a nucleotídeo guanina, proteína de membrana integral GPR137B, Ubiquilina-1, aldose redutase, cadeia leve de clatrin B, subunidade F de próton ATPase do tipo V, Apolipoproteína D, proteína ribossomal SA 40S, fator de transcrição 1 associado a Bcl-2, fosfatidato citidililtransferase 2, fator de acoplamento da ATP sintase 6, mitocondrial, receptor de tirosina-proteína quinase erbB-2, proteína associada ao microtúbulo de equinoderma tipo 5, proteína 1 de ligação à fosfatidiletanolamina, proteína 1 de interação dependente de caixa Myc, proteína 1 de transferência de fosfatidilinositol associada à membrana, proteína ribossomal S29 40S, proteína ácida pequena, proteína de ligação à galectina-3, sintase de ácido graxo, proteína 5 contendo repetição de IAP de baculoviral, septina-2, subunidade reguladora de proteína quinase tipo II-alfa dependente de cAMP, Reelin, proteína 14 do tipo Bcl-2 de facilitador de apoptose, proteína 1 contendo domínio da nuclease estafilocócica,

proteína 2 de domínio de ligação a metil-CpG, proteína associada ao domínio de transformação/transcrição, fator de transcrição HES-1, proteína de transporte de proteína Sec23B, Paralemina-2, quimiocina motivo CC 15, Subunidade alfa-1 de ATPase de transporte de sódio/potássio, ribonucleoproteína nuclear heterogênea do tipo L, Modulador nodal 3, proteína Mx2 de ligação a GTP induzida por interferon, Integrina alfa-D, Proteína do tipo 5 de proteína relacionada a receptor de lipoproteína de baixa densidade, fator inibidor de migração de macrófago, cadeia leve de ferritina, proteína 2 relacionada à dihidropirimidinase, glicoproteína de membrana neuronal M6-b, membro 5 da subfamília A de cassete de ligação a ATP, proteína associada sinaptossomal 25, fator de crescimento I do tipo insulina, proteína 29 contendo domínio de repetição de anquirina, homólogo spinster de proteína 3, Peflin, contactina-1, glicoproteína associada à microfibrila 3, fator de von Willebrand, pequena ribonucleoproteína nuclear G, Subunidade beta-1 do receptor de interleucina-12, epóxido hidrolase 1, Subunidade 10 de complexo do citocromo b-c1, Lipase monoglicerídica, Serotransferrina, Alfa-sinucleína, Dipeptidase não específica citosólica, Transgelina-2, Testisina, ligante detirosina quinase 3 relacionada a Fms, Noelina-2, serina/treonina-proteína quinase DCLK1, interferon alfa-2, Subunidade beta de receptor de acetilcolina, Histona H2A tipo 1, receptor adrenérgico Beta-2, Putrescina aminotransferase, Interferon alfa-1/13, Proteína NEDD1, membro 1 da subfamília B de homólogo DnaJ, Cadeia tubulina beta-6, Proteína cromossômica de não histona HMG-17, Poliproteína, componente de exossoma 10, ligante 1 de receptor 3 de gatilho de citotoxicidade natural, poliproteína Gag, proteína de transporte de ânions da Banda 3, Protease, histidina-tRNA ligase, citoplasmática, cadeia alfa-1 (XVII) de colágeno, Envoplakin, Histona H2B tipo 1-C/E/F/G/I, diaminopimelato descarboxilase, Histona H2B tipo 2-E, citocromo P450 2D6, componente de succiniltransferase

de resíduo de di-hidrolipoilisina de complexo 2-oxoglutarato desidrogenase, Histona H2B tipo 1-H, Tireoide peroxidase, Proteína transmembrana 2 rica em prolina, Periplakin, Integrina alfa-6, Distonina, Desmoplakin, Histona H2B tipo 1-J, Histona H2B tipo 1-B, 6,7-dimetil-8-ribitilumazina sintase, receptor de tireotropina, Integrina alfa-IIb, glicoproteína 210 de membrana de poro nuclear, proteína U2, proteína DST, plectina, proteína SII0397, Bos d 10, proteína de capsídeo externa VP4, oxidase de ácido 5,6-di-hidróxi-indol-2-carboxílico, O-fosfosseril-tRNA(Sec) selênio transferase, subunidade proteolítica de Clp protease dependente de ATP, proteína de gene 3 de ativação de linfócito, fosfoproteína 85, proteína L1, actina, músculo esquelético alfa, di-hidrolipoil desidrogenase, componente de succiniltransferase de resíduo de di-hidrolipoil-lisina de complexo de 2-oxoglutarato desidrogenase, carboxilesterase hepática 1, componente de acetiltransferase de resíduo de di-hidrolipoil-lisina de complexo de piruvato desidrogenase, componente de acetiltransferase de complexo piruvato desidrogenase, componente X de proteína de piruvato desidrogenase, mitocondrial, di-hidrolipoamida acetiltransferase, Proteína dissulfeto-isomerase A3, Flotillina-2, Beta-galactosidase, proteína TSHR, componente de lipoaamida aciltransferase de complexo alfa-ceto ácido desidrogenase de cadeia ramificada, mitocondrial, autoantígeno nuclear Sp-100, Desmogleína-1, receptor de glucaggon, glicoproteína de membrana US8, co-transportador de sódio/iodeto, ORF2, proteína do capsídeo, proteína não caracterizada LF3, formimidoiltransferase-ciclodeaminase, proteína de ligação de núcleo de capsídeo, fator de neurovirulência ICP34.5, proteína de ligação ao RNA provável, Enzima de clivagem de cadeia lateral de colesterol, mitocondrial, Histona H1.0, proteína cromossômica de não histona HMG-14, Histona H5, proteína ribossomal ácida P1 60S, subunidade alfa de componente de piruvato desidrogenase E1, forma somática mitocondrial, Leiomodina-1, proteína não caracterizada

RP382, Proteína não caracterizada U95, proteína de montagem pilus PilB (tipo IV), 2-succinilbenzoato-CoA ligase, proteína TAZ, Tafazzin, Sistema putativo de fosfotransferase específica à lactose (PTS), componente IIBC, Claudina-17, proteína do material pericentriolar 1, proteína L de translocação de proteínas Yop, subunidade de laminina alfa-1, desintegrina A e metaloproteinase com motivos de trombospondina 13, queratina, citoesquelético 14 tipo I, fator de coagulação VIII, queratina, citoesquelético 17 tipo I, neutrófilo defensina 1, região C de cadeia alfa-1 de Ig, Proteína 1 de domínio RING associada a BRCA1, proteína do gene 6A contendo repetição de trinucleotídeo, Trombopoietina, proteína de ligação ao plasminogênio PgbA, Esteróide 17-alfa-hidroxilase/17,20 liase, RNA helicase 2 nucleolar, Histona H2B tipo 1-N, Esteróide 21-hidroxilase, UreB, receptor 1 de hormônio concentrador de melanina, polipeptídeo do grupo sanguíneo Rh(CE), antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta 1 DP, cadeia alfa de glicoproteína plaquetária Ib, receptor muscarínico de acetilcolina M1, glicoproteína de capsídeo externa VP7, fibronectina, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-8, AhpC, Proteína 5 associada ao citoesqueleto, Sucrase-isomaltase, intestinal, receptor 2 de leucotrieno B4, Glutathione peroxidase 2, cadeia de colágeno alfa-1 (VII), Proteína de montagem de nucleossomo 1 do tipo 4, alanina-tRNA ligase, citoplasmática, receptor de detecção extracelular de cálcio, autoantígeno B do centrômero maior, deneilase de proteína grande de tegumento, Polipeptídeo do grupo sanguíneo Rh(D), Kininogen-1, Peroxirredoxina-2, Ezrin, proteína de replicação e reparação de DNA RecF, Queratina, citoesquelético 6C do tipo II, Fator de gatilho, Serpin B5, proteína de choque térmico beta-1, proteína-arginina desiminase tipo 4, cadeia alfa 1 de ATPase transportadora de potássio, subunidade beta de ATPase transportadora de potássio, proteína E3 de caixa de forquilha, subunidade D3 de complexo de con-

densina-2, miotonina-proteína quinase, transportador de zinco 8, transportador ABC, proteína de ligação ao substrato, putativa, Aquaporina-4, proteína 1 de camada intermediária de cartilagem, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, Cadeia beta 5 DR, ribonucleoproteína nuclear pequena F, ribonucleoproteína nuclear pequena E, região VV de cadeia capa de Ig L7, cadeia pesada de Ig Mem5, região V-III de cadeia pesada de Ig J606, subunidade delta de hemoglobina, cadeia alfa-1 (XV) de colágeno, proteína regulada por glicose de 78kDa, proteína ribossomal L22 60S, glicoproteína 1 alfa-1-ácido, malato desidrogenase, mitocondrial, proteína ribossomal L8 60S, serina protease HTRA2, mitocondrial, proteína ribossomal L23a 60S, Complemento C3, cadeia alfa-1 (XII) de colágeno, angiotensinogênio, proteína S100-A9, anexina A2, alfa-actinina-4, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia alfa 1 DQ, Apolipoproteína A-IV, Actina, músculo liso aórtico, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia alfa 1 DP, Creatina quinase tipo B, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta 3 DR, Histona H1x, Proteína 2 do tipo U de ribonucleoproteína nuclear heterogênea, proteína de núcleo de proteoglicano de sulfato de heparano específico de membrana basal, Caderina-5, proteína ribossomal S13 40S, alfa-1-antitripsina, Multimerina-2, proteína F do centrômero, proteína ribossomal S18 da proteína 40S, proteína ribossomal S25 40S, cofator regulador de permuta Na(+)/H(+) NHE-RF1, Actina citoplasmática 2, subunidade gama-1 de hemoglobina, subunidade gama-2 de hemoglobina, homólogo 3A de proteína NipSnap, catepsina D, 1-fosfatidilinositol 4,5- bisfosfato fosfodiesterase epsilon-1, proteína ribossomal S17 40S, Apolipoproteína B-100, Histona H2B tipo 1-K, cadeia alfa-1 (I) de colágeno, cadeia alfa-2 (I) de colágeno, 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase tipo 2, proteína ribossomal L27 60S, histona H1.2, Nidogênio-2, caderina-1, proteína ribossomal L27a 60S, antígeno de histocompatibilida-

de classe II de HLA, cadeia alfa DR, Dipeptidil peptidase 1, proteína ribossomal S27a de Ubiquitina-40S, Citrato sintase, mitocondrial, proteína 1 de ligação a Tax1, Mieloperoxidase, proteína 1 contendo domínio de plexina, Glicogênio sintase, [Piruvato desidrogenase [transferência de acetil]] - fosfatase 1, mitocondrial, proteína 1 induzida por forbol-12-miristato-13-acetato, peroxirredoxina-5, mitocondrial, 14-3-3 proteína zeta/delta, subunidade d de ATP sintase, mitocondrial, vitronectina, proteína de ligação a lipopolissacarídeo, região V-III de cadeia pesada de Ig GAL, Proteína CREG1, proteína ribossomal L6 60S, Estabilina-1, Inibidor de protease plasmática C1, região V-III de cadeia capa de Ig VG, cadeia pesada inibidora de inter-alfa-tripsina H4, alfa-1B-glicoproteína, fosfatase ácida resistente ao tartarato tipo 5, Sulfidril oxidase 1, Componente de complemento C6, Glicogênio fosforilase, forma muscular, Proteína 3 do tipo rica em ácido glutâmico de ligação ao domínio SH3, Proteína transformadora RhoA, Albumina, isoforma CRA_k, subunidade G1 de ATPase de prótons do tipo V, Flavin redutase (NADPH), proteína de 71 kDa de cognato de choque térmico, Lipoproteína lipase, Plasminogênio, anexina, syntaxina-7, glicoproteína de transmembrana NMB, cadeia A de fator de coagulação XIII, Apolipoproteína A-II, N-acetilglucosamina-6-sulfatase, subunidade B de subcomponente C1q de complemento, Proteína S100-A10, glicoproteína associada à microfibrila 4, collagenase tipo IV de 72 kDa, cadeia alfa-1(XI) de colágeno, catepsina B, palmitoil-proteína tioesterase 1, macroscialina, Histona H1.1, Histona H1.5, Fibromodulina, Trombospondina-1, Inibidor de dissociação de Rho GDP 2, Alfa-galactosidase A, Superóxido dismutase [Cu-Zn], antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa E, fosfatidilcolina-esterol aciltransferase, Legumaina, receptor II-c de região Fc gama de imunoglobulina de baixa afinidade, frutose-bisfosfato aldolase A, subunidade 8A de citocromo c oxidase 8, mitocondrial, piruvato quinase PKM, Endoglin, alvo de

Nesh-SH3, subunidade 5A de oxidase de citocromo c, mitocondrial, proteína 2 de matriz extracelular do tipo fibulina contendo EGF, proteína secretora epididimal E1, catepsina S, anexina A5, fator inflamatório de aloenxerto 1, decorina, subcomponente de complemento C1s, receptor de região Fc gama de imunoglobulina de baixa afinidade II-b, Alfa-2-glicoproteína rica em leucina, alfa-glucosidase lisossômica, proteína 9 contendo desintegrina e domínio de metaloproteinase, Transtirretina, Malato desidrogenase, citoplasmática, Filamina-A, proteína respondedora de receptor de ácido retinoico 1, glicoproteína de superfície de célula T CD4, Procolagen-lisina,2-oxoglutarato 5-dioxigenase 1, cadeia gama de fibrinogênio, cadeia alfa-2(V) de colágeno, Cistatina-B, proteína protetora lisossômica, Granulins, cadeia alfa-1(XIV) de colágeno, proteína C-reativa, Beta-1,4-galactosiltransferase 1, proteína 1 relacionada ao receptor de lipoproteína de densidade prolongada, região V-III de cadeia pesada de Ig 23, fosfoglicerato quinase 1, Alfa-2-antiplasmina, proteína 4 contendo domínio de conjunto V e imunoglobulina, serina carboxipeptidase provável CPVL, NEDD8, ativador de gangliosídeo GM2, Clusterin, Alfa-2-HS-glicoproteína, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-37, Adenosina desaminase CECR1, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta DRB1-11, Antígeno de diferenciação de monócito CD14, proteína de membrana integral de banda de eritrócito 7, Profilina-1, ubiquitina E3- proteína ligase TRIM9, proteína tripartida contendo motivo 67, fator 1 associado ao receptor TNF, cadeia A alfa-cristalina, serina/treonina- proteína quinase de ponto de verificação mitótico BUB1, fator 2N associado à proteína de ligação a TATA, ciclina-F, proteína C do centrômero, regulador de apoptose Bcl-2, subunidade beta de 2-oxoisovalerato desidrogenase, mitocondrial, coilin, nucleoplasmina-3, proteína homeobox Hox-A1, serina/treonina -proteína quinase Chk1, Proteína de ponto de verificação mitótico BUB3, Desoxirribonuclease-

1, rRNA 2'-O-metiltransferase fibrilarina, Histona H1.3, subunidade RPC1 de RNA polimerase III direcionada a DNA, subunidade RPC2 de polimerase III direcionada ao DNA, proteína E associada ao centrômero, proteína KIF11 tipo quinesina, proteína tipo G do tipo histona H4, tirosina 3-mono-oxigenase, transportador ABC, permease/proteína de ligação ao ATP, Fator de iniciação de tradução IF-1, Proteína FAN, receptor Reticulon-4, antígeno de diferenciação nuclear de célula mielóide, Glicose-6-fosfato isomerase, receptor I de gama Fc de imunoglobulina de alta afinidade, Triptofano 5-hidroxilase 1, Triptofano 5-hidroxilase 2, receptor de fosfolipase secretora A2, Aquaporina TIP4-1, Histona H2B tipo FS, Histona H2AX, Histona H2A tipo 1-C, canal de potássio retificador interno sensível ao ATP 10, pVII, proteína hipotética TTV27_gp4, proteína hipotética TTV25_gp2, receptor adrenérgico alfa-1D, receptor adrenérgico alfa-1B, proteína de empacotamento 3, proteína hipotética TTV14_gp2, homólogo de componente de processoma de subunidade pequena KRR1, Bestrofina-4, receptor adrenérgico alfa-2C, proteína ORF3 não caracterizada, receptor beta de ácido retinoico, receptor alfa de ácido retinoico, proteína de linfoma 3 de células B, sulfotransferase de carboidratos 8, harmonina, receptor de peptídeo liberador de prolactina, esfingosina 1-receptor de fosfato 1, Proteína 5 contendo domínio de ligação à acil-CoA, ORF1, proteína hipotética TTMV3_gp2, subunidade Tim17-B de translocase de membrana interna importada mitocondrial, proteína hipotética TTV2_gp2, ausente na proteína de melanoma 1, proteína hipotética TTV28_gp1, proteína hipotética TTV26_gp2, proteína hipotética TTV4_gp2, proteína hipotética TTV28_gp4 fator neurotrófico derivado de astrócito mesencefálico, proteína hipotética TTMV7_gp2, proteína hipotética TTV19_gp2, pORF1, nucleoproteína do tipo pré-histona, proteína hipotética TTV8_gp4, proteína hipotética TTV16_gp2, proteína hipotética TTV15_gp2, proteína ORF2/4, purinoceptor 2 P2X, glicoproteína de

membrana E3 CR1-beta, receptor de dopamina D2, receptor tipo Toll 9, proteína de transferência de fosfatidilcolina, fator de transcrição Hl-VEP2, peptidilarginina desiminase provável, proteína ribossomal L9 60S, integrina beta-4, queratina, citoesquelético 1 tipo II, cromogranina-A, histona H3.1t, subunidade alfa-1D de canal de cálcio do tipo L dependente de tensão, proteína tipo 1 de choque térmico de 70 kDa, transportador ABC relacionado, pirofosforilase de UDP-N-acetilglucosamina, proteína GREB1, aldo/ceto redutase, componente do complexo TOM (translocase da membrana externa), Proteína de domínio de subunidade C de excinuclease ABC, Fosfoenolpiruvato carboxilase, Arilacetamida desacetilase 4, cadeia pesada 10 de dineína, axonemal, Uracila putativa -DNA glicosilase, Proteína de germinação de esporo PE, Teneurina-1, Desidrogenase putativa, Proteína de biossíntese de polissacarídeo, VCBS, permeasse proteína de sistema de transporte de glutamato/aspartato GltK, Noggin, Esclerostina, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa A-30, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa A-69, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-15, receptor ionotrópico de glutamato, NMDA 1, NarH, proteína ribossomal S21 40S, Ceruloplasmina, 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase, proteína ribossomal L30 60S, cadeia gama de antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa Cw-6, alfa-manosidase lisossômica, proteína de choque térmico HSP 90-alfa, Histona H3.2, Histona H2A.J, subunidade alfa-1G de canal de cálcio tipo T dependente de tensão, Sincitina-1, peptídeo antimicrobiano de catelicidina, cadeia beta-3 de tubulina, Proteína Stress-70 mitocondrial, enzima de ramificação 1,4-alfa-glucano provável Rv3031, proteína 1 de ligação a elemento sensível à nuclease, proteína 1 relacionada ao fator H de complemento, glutaredoxina-1, gamma-enolase, receptor alfa de fator de crescimento derivado de plaque-

ta, cadeia alfa-1 (VIII) de colágeno, metaloproteinase-25 de matriz, fator regulador de interferon 5, subunidade 7C de citocromo c oxidase, mitocondrial, proteína 2 relacionada ao choque térmico de 70 kDa, Proteína 1 rica em cisteína, NADH desidrogenase [ubiquinona], mitocondrial, Glutathione S-transferase P, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa A-68, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta DM, Frutose-bifosfato aldolase C, Beta-2-microglobulina, subunidade 5B de citocromo c oxidase, mitocondrial, proteína 13 de choque térmico de 70 kDa, proteína ATP sintase 8, proteína ribossomal L13a 60S, enzima da família TRNA nucleotidiltransferase, glutamato sintase dependente de ferredoxina 2, fosfatase alcalina, isozima não específica de tecido, membro da família SLAM 5, proteína de homólogo de fenda 3, proteína ig-h3 induzida por beta de fator de crescimento de transformação, proteína C de ligação à manose, subunidade catalítica de Calpaína-1, Actina, músculo liso gástrico, Creatina quinase tipo M, proteína THEM6, histona-lisina N-metiltransferase ASH1L, proteína 4A que contém domínio dependente de cálcio 4A, proteína 10 que contém domínio de associação Ras, molécula de adesão de célula de hepatócito, proteína 5 do tipo ADAMTS, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta DRB1-15, Anoctamina-2, Fosfoglicerato mutase 1, proteína do sistema de secreção de Por porV (Pg27, IptO), Beta-enolase, antígeno receptor A, 3-oxoacil- [acil-veículo-proteína] sintase 2, proteína de choque térmico putativa HSP 90-beta 2, Radixin, cadeia beta-1 de tubulina, proteína 26A associada à triagem de proteína vacuolar, serina/treonina-proteína fosfatase 5, catalase, transquetolase, proteína S100-A1, alfa-actina, cadeia beta-4A de tubulina, Beta-actina, fosfoglicerato mutase provável 4, proteína 2 tipo beta-actina, cadeia beta-4B de tubulina, fosfoglicerato mutase 2, alfa-internexina, cadeia beta-2A de tubulina, proteína 3 relacionada à di-hidropirimidinase, Proteína putativa de choque

térmico HSP 90-beta-3, Frutose-bisfosfato aldolase B, Proteína P, Endoplasmina, subunidade O de ATP sintase, mitocondrial, Proteína 6 de choque térmico de 70 kDa, Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, específico para testículo, subunidade alfa-2 de complexo associada a polipeptídeo nascente, anidrase carbônica 2, anexina A6, ubiquitina E3-proteína ligase RNF13, fator de crescimento derivado de mielóide, substrato 1 do tipo não receptor de tirosina-proteína fosfatase, subunidade gama-1 de laminina, trichialina, trombospondina-2, Sialoadesina, membro 1 da família GTPase IMAP, cadeia alfa de proteína de ligação a C4b, proteína 1 de canal seletivo de ânion dependente de tensão, Hemopexina, Complemento C5, FYVE, proteína 2 contendo domínio RhoGEF e PH, Haptoglobina, Citocromo P450 1B1, Titina, proteína do gene 2 superexpressa ao mieloma, proteína 1 de ligação ao intensificador de adipócito, proteína-glutamina gama-glutamyltransferase 2, Proteína Trim21, proteína 3 do tipo ADAMTS, N-alfa-acetiltransferase 16, subunidade auxiliar de NatA, beta-1 de fator de crescimento de transformação, Elastina, Dissulfeto- isomerase de proteína A5, Plastina-2, membro 1 de subfamília B de receptor do tipo imunoglobulina de leucócito, Receptor de histamina H2, Fator de alongamento 2, Caveolina-1, região C de cadeia gama-2 de Ig, Superfamília de imunoglobulina contendo proteína de repetição rica em leucina, proteína ribossomal S9 40S, subunidade alfa-1 de prolil 4-hidroxilase, proteína 1 do compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi, Tetranectina, Serina protease HTRA1, Ribonucleoproteína nuclear heterogênea A1, proteína 3 do tipo fosducina, região V-VI de cadeia lambda de Ig EB4, proteína 1 contendo domínio tipo III de fibronectina, queratina, citoesquelético 2 epidérmico tipo II, cadeia pesada de ferritina, proteína 3 de ligação à caixa Y, complemento C4-B, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa Cw-15, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-42, cadeia

alfa-1(V) de colágeno, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-73, Proteína 2B de membrana integral, glicoproteína 3 de membrana associada a lisossomo, proteoglicano 4, proteína ribossomal S6 quinase alfa-6, inibidor de metaloproteinase 2, antígeno de histocompatibilidade classe II de HLA, cadeia beta DRB1-12, Canal de potássio 15 de retificador interno sensível ao ATP, proteína de ligação à vitamina D, Osteopontin, proteína 2 de interação terminal com desoxinucleotidiltransferase, receptor olfativo 5K4, quinase 2 de cadeia leve de miosina, músculo esquelético/cardíaco, proteína de ligação ao octâmero que não contém domínio POU, Ubiquilina-2, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-51, antígeno secundário de histocompatibilidade H13, glicoforina-C, proteína catiônica de eosinófilo, subunidade de complexo SWI/SNF SMARCC2, receptor 1 de macrófago manose, homólogo de RtcB de ligase de junção de tRNA, reticulocalbina-2, ribonucleoproteína nuclear heterogênea L, proteína ribossomal S30 40S, cadeia alfa-3(VI) de de colágeno, metaloproteinase-14 de matriz, antitrombina III, proteína ribossomal L10a 60S, proteína de ligação ao retinol 4, ribonucleoproteína nuclear heterogênea R, litostatina-1-alfa, proteína dedo Ret tipo 2, zinco-alfa-2-glicoproteína, carboxipeptidase Q, antígeno de histocompatibilidade classe I de HLA, cadeia alfa B-56, condroaderina, proteína 2 rica em cisteína, prosaposina, componente de complemento C9, apolipoproteína C-II, protocaderina-16, membro 4 da subfamília B de receptor tipo imunoglobulina de leucócito, galactoquinase, fator de complemento H, proteína não caracterizada YEL014C, fosfodiesterase de glicerofosfolina GPCPD1, proteína associada ao microtúbulo de equinoderma do tipo 6, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer um dos referidos autoantígenos ou qualquer combinação dos mesmos.

Alergênicos

[00124] De acordo com outras modalidades preferidas, a molécula

de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico derivada de um alergênico.

[00125] Um "alergênico" é qualquer substância, em particular, uma proteína ou peptídeo, que induz alergia, uma reação imune anormal do corpo a uma substância estranha (previamente encontrada) tipicamente introduzida por inalação, ingestão, injeção ou contato com a pele.

[00126] De preferência, o pelo menos um peptídeo antigênico ou proteína codificada pela pelo menos uma região codificadora da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, pode ser derivada de um alérgeno derivado ou selecionado de Allergen Pen n 18, Nome do Antígeno, Alérgeno Ara h 2.01, antígeno do melanoma reconhecido pelas células T 1, Precursor inespecífico da proteína de transferência de lipídeos (LTP) (alérgeno Mal d 3), ovalbumina, Parvalbumina beta, precursor VA de alérgeno ao pólen Lol p, precursor do alérgeno ao pólen Phl p 5b, pru p 1, alérgeno ao pólen Phl p 5a, precursor do alérgeno Der p 1, precursor do alérgeno de pólen KBG 60, alérgeno principal Tur c1-Turbo cornutus, alérgeno do grupo ácaro 2 precursor de Lep d 2, Precursor do Lep D2, alérgeno principal do látex Hev b 5, alérgeno principal Cor a 1.0401, alérgeno principal do pólen Art v 1, precursor do pólen principal Bet v 1-A, precursor da beta-lactoglobulina, precursor do inibidor da alfa-amilase 0,28 (CIII) (WMAI-1), alérgeno do grupo V Phl p 5.0203, precursor da poligalacturonase, alérgeno do pólen Phl pl, alérgeno Der f 2, provável precursor inespecífico da proteína 2 de transferência de lipídeos, precursor do alérgeno veneno 5, precursor do alérgeno ao pólen Phl p 1, grupo Alérgeno V, cadeia A, estrutura cristalina do alérgeno de pólen de ligação ao cálcio Phl P 7 (Polcalcin) a 1,75 Angstroem, Alérgeno Tri r 2, precursor de proteínas relacionadas à patogênese, precursor de

Globin CTT-III, alérgeno principal Alt a 1, 13S precursor da proteína 3 de armazenamento de sementes de globulina (proteína do tipo leguminosa 3) (alérgeno Fag e 1), Litom 1 tropomiosina, borracha proteína do fator de alongamento, precursor dos ovomucóides, proteína de pequenas partículas de borracha, Mag3, alérgeno Ara h 1, precursor do clone P41B, precursor da proteína 1 de armazenamento de sementes de globulina 13S (proteína do tipo leguminosa 1), precursor de Lol p 1 do alérgeno do pólen, precursor de alérgeno principal do pólen Jun a 1, precursor de proteína básica Sugi, profilin, precursor de Globin CTT-IV, serina protease alcalina, Glicina, precursor de cong lutina-7, proteína 2S 1, precursor de Globina do CTT-VI, precursor da ribonuclease mitogilina, alérgeno principal do pólen Cyn d 1, receptor hormonal estimulador de melanócitos, provável precursor da protease tiol P34, proteína semelhante à vicilina, precursor de alérgeno principal Equ c 1, alérgeno principal Bet v 1, precursor de alérgeno principal Can f 1, Bd 30K (proteína de semente em maturação de 34 kDa), alérgeno principal do pólen, precursor de alérgeno principal do pólen Hol I 1, precursor da Capa-caseína, alérgeno principal Dau c 1/1, proteína SAM22 induzida pelo estresse, alérgeno principal Api g 1, Precursor da glicinina G2, alérgeno Arah3/Arah4, alérgeno Der f 1, precursor da Peptidase 1 (alérgeno do grupo Ácaro 1 Eur m 1) (alérgeno Eur m I), precursor de Oryzin, caseína alfa S1, Precursor do Alérgeno principal do pólen Cha o 1, Proteína inespecífica de transferência de lipídeos 1, colágeno, tipo I, alfa 2, Der P 1, precursor da Peptidase 1 (alérgeno fecal dos principais ácaros Der p 1) (Alérgeno Der p I), alérgeno do pólen Bet v 1, precursor da fosfolipase A2, alérgeno do grupo Mite 2 Der p 2, alérgeno Mag, precursor principal de proteínas urinárias, precursor da cadeia de polipeptídeos 2 do alérgeno principal I, precursor da cadeia 2 do polipeptídeo I, alérgeno Pen a 1, Fag e 1, precursor da albumina sérica, alérgeno do pólen Amb a 3, inibidor putativo de alfa-amilase

0,28, proteína de armazenamento de sementes de albumina, precursor 2S de proteína rica em enxofre (Allergen Ber e 1), proteína de armazenamento de sementes SSP2, precursor de pró-heveína, alérgeno de pólen, precursor de Der p 2, precursor da proteína 1 de armazenamento de sementes 2S, pró-veína, albumina 2s, alérgeno principal I, cadeia de polipeptídeos 1, precursor da cadeia de polipeptídeos 1 principal de alérgeno I, Precursor de Cry j IB, Precursor de Der f 2 de alérgeno do grupo Ácaro 2, precursor da beta-caseína, precursor do alérgeno Lep D 2, Alérgeno Cry j 2 (alérgeno do pólen), proteína KIAA1224, proteína de semente hidrofóbica, precursor hidrofóbico das sementes, precursor do alérgeno Bos d 2, alérgeno II, Precursor Der p 2 de alérgeno do grupo 2 do ácaro, alérgeno do ácaro Blo t 5, precursor da Peptidase 1 (alérgeno fecal do ácaro principal Der f 1) (alérgeno Der f I), Par j, Can f I, alérgeno ao pólen Lol p 2-A (Lol p II-A), Paramiosina, precursor da alfa-S2-caseína, provável protease tiol P34, beta-lactoglobulina, alérgeno principal Phl p 5, Cadeia A, Estrutura da eritrocruorina em diferentes estados do ligante, refinada com resolução de 1,4 angstroms, Globin CTT-VIII, Precursor principal do alérgeno Asp f 2, tropomiosina, proteína principal [vírus da hepatite B], Proteína de armazenamento de ômega gliadina, alfa/beta-gliadina A-V, proteína de alérgenos do grupo 14, precursor do alérgeno de pólen Amb a 1.1, precursor de glicinina G1, precursor de alérgeno de pólen Amb a 2, precursor de Chy j 1, alérgeno Ziz m 1, precursor da proteína de parede celular rica em glicina estrutural 1,8, precursor putativo de pectato liase 17, precursor de pectato liase, precursor provável de pectato liase 18, precursor provável de pectato liase 18, alérgeno principal beta-lactoglobulina, alérgeno principal Mal d 1, precursor de alfa-S1-caseína, proteína 1 de armazenamento de sementes 2S, proteína transmembranar plectrovírus spv1-r8a2b orf 14, alérgeno I/a, alérgeno Cr-PI, Provável proteína inespecífica de transferência de lipídeos 1, alérgeno Cr-PII, antígeno de mela-

noma gp100, Precursor da alfa-lactalbumina, cadeia A, Subestrutura anômala da alfa-lactalbumina, precursor da pilosulina-1 (alérgeno principal Myr p 1) (Myr p I), alérgeno ao pólen Lol p 3 (Lol p III), Lipocalina 1 (lágrima pré-albumina), alérgeno principal do pólen Copa a 1, precursor da proteína Melanocyte Pmel 17, alérgeno principal do pó doméstico, Proteína 1 de transferência de lipídeos não específica (LTP 1) (Alérgeno principal Pru d 3), Proteína 1 de transferência de lipídeos não específica (LTP 1) (Alérgeno principal Pru ar 3), alérgeno do pólen Lol p 1, alfa-gliadina, Cr-P11, albumina, caseína alfa-S1, alérgeno principal I, mitogilina da ribonuclease, beta-caseína, alérgeno reconhecido pela UA3, proteína 1 de armazenamento de sementes 2S rico em enxofre, produto proteico sem nome, Poligalacturonase, alérgeno principal Pru av 1, alérgeno Der p 1, alérgeno liase, alérgeno principal de pólen Bet v 1-F/I, precursor de gama-gliadina, precursor de gama-gliadina, receptor de 5-hidroxitriptamina 2C (5-HT -2C) (receptor de serotonina 2C) (5-HT2C) (5-HTR2C) (5HT-1C), ômega-5 gliadina, Eno-lase 1 (2-fosfoglicerato desidratase) (2-fosfo-D-glicerato hidroilase), provável proteína inespecífica de transferência de lipídeos, alérgeno Sin a 1, glutenina, precursor da subunidade de baixo peso molecular, alérgeno principal amendoim Ara H 1, mal d 3, fator 3 de iniciação da tradução eucariótica, subunidade D, proteína 2 relacionada à tirosinase, proteína que interage com PC4 e SFRS1, isoforma 1 semelhante a RAD51 1, peptídeo antimicrobiano 2, subunidade proteassoma alfa tipo 3, polipeptídeo pesado de neurofilamento (NF- H) (proteína tripla H do neurofilamento) (proteína do neurofilamento de 200 kDa), superóxido dismutase, alérgeno principal do pólen Isoformas 5 a 6, 11, 16 e cor 1 das isoformas cor a 1, alérgeno à cereja PRUA1, Precursor do alérgeno Asp f 4, Cadeia A, Estrutura terciária do ácaro da poeira principal da casa Alérgeno Der P 2, Nmr, 10 Estruturas, proteína de ligação ao RNA NOB1, precursor da epimerase do dermatan-sulfato,

antígeno do carcinoma de células escamosas reconhecido pelas células T 3, Precursor de peptidil-prolil cis-trans isomerase B, provável glicosidase crf1, Cadeia A, Birch Pollen Profilin, Profilina-1, precursor de avenina (clone pAv122)-aveia, gama 3 avenina, proteína imuno-reativa celíaca 2, CIP-2, prolamina 2 {Terminal N}, avenina gama-3-aveia despida pequena (fragmento), alérgeno principal de pólen Ole e 1, citocromo P450 3A1, proteína Ole e 1, proteína Ole e 1.0102, Der f 2, chaperonina tipo GroEL, alérgeno principal Arah1, superóxido dismutase de manganês, proteína beta-1,3-glucanase, alérgeno Ara h 1, precursor de alérgeno principal Alt a 1, alérgeno Bla g 4, Por variante 1 de alérgenos 1, Lyc e 2.0101, pectato liase 2, alérgeno, proteína hipotética, provável pectato liase P59, alérgeno de pólen Amb a 1,4, Patatina-2-Kuras 1, proteína de ligação ao cálcio, proteína de armazenamento de sementes de vicilina, proteína de alérgeno principal Mal f4, proteína pel, pectato liase relacionada ao amadurecimento, pectato liase/alérgeno Amb, Bet v 4, Polcalcin Bet v 4, alérgeno ao ácaro Der f 6, alérgeno Alt a 2, metaloproteinase elastinolítica extracelular, proteína do tipo pectato liase, pectato liase E, Profilina-2, alérgeno veneno 5, cucumisina, peroxirroxina putativa, precursor putativo da pectato liase, albumina sérica, alérgeno ao pólen Phl p 11, inibidor da serina proteinase (ou cisteína), clado B (ovalbumina), membro 3, Precursor de alérgeno Bla g 4 (Bla g IV), Alérgeno Pen n 13, Hialuronidase A, homólogo de Pectato liase, alérgeno putativo Cup a 1, alérgeno principal de pólen jun v 1, alérgeno putativo jun 1, alérgeno putativo jun 1, alérgeno de pólen Amb a 1.2, provável pectato liase 13, proteína P8, citocromo c, endo de glucano -1,3-beta-glucosidase, isoforma vacuolar básica, globulina 13S, beta-1,3-glucanase, beta-1, 3-glucanase, glutenina, precursor da subunidade DX5 de alto peso molecular, glutenina HMW do tipo X, glutenina, alta subunidade DX5 de peso molecular, subunidade 1Dx2.1 de glutenina de alto peso molecular, subunidade de glu-

tenina de alto peso molecular, proteína 11S semelhante a globulina, proteína de armazenamento de sementes, alfa-L-Fucp-(1-> 3)-[alfa-D-Manp-(1-> 6)-[beta-D-Xylp-(1-> 2)]-beta-D-Manp-(1-> 4) -beta-D-GlcpNAc-(1-> 4)]-D-GlcpNAc, beta caseína B, transferência de lipídeos não específica do tipo 1 precursor de proteína, Fas AMA, precursor de Caspase-8, glicoproteína do antígeno H, antígeno H gl, proteína de choque térmico HSP 90-beta, di-hidrolipoamida S-acetiltransferase (componente E2 do complexo de piruvato desidrogenase), isoforma CRA_a, precursor da isoforma CRA_a, alérgeno ao grupo V Phl p 5.0103, precursor de alérgenos Phl p6, alérgeno do grupo V Phl p 5, precursor de alérgeno de pólen principal Phl p 4, alérgeno de pólen Phl p V, phl p 3 alérgeno, precursor de alérgeno de pólen Phl pl, cadeia A, estrutura cristalina do Phl P 1, alérgeno principal 1 de pólen de grama de Timothy, alérgeno de pólen Phl p 4, Profilina-3, Profilina-2/4, alérgeno ao pólen Phl p2, fragmento de ligação Phl p6 IgE, Phlp5, cadeia N, estrutura cristalina de Phl P6, um alérgeno principal do pólen de grama Timothy co-cristalizado com zinco, precursor do alérgeno do grupo V Phl p 5.0206, proteína de alérgeno, alérgeno principal Ani s 1, alérgeno Ana o 2, proteína tipo ENSP, alérgeno BW 16kDa, colágeno alfa2 (I), colágeno a2 (I), colágeno tipo 1 alfa 2, Cyn d 1, alérgeno principal ao pólen Aln g 1 (alérgeno Aln g I), alérgeno Len c 1.0101, galactomanano, Protease aspártica Bla g 2, álcool desidrogenase, precursor da proteína de transferência de lipídeos, precursor da alfa/beta gliadina, alérgeno Der f 7, polipeptídeo alérgico Der p 7, proteína inespecífica de transferência de lipídeos, cadeia de polipeptídeos do alérgeno I principal 1, precursor da prunina 1, precursor da prunina prunina 2, proteína 11S de leguminosas, precursor de alérgenos Ara h 7, precursores de proteínas semelhantes a vicilina, alérgenos Arah6, parvalbumina 2, parvalbumina 1, caseína capa, caseína capa, proteína de biogênese ribossomal LAS1L, Pen c 1, proteína SchS21, hialuronidase

inativa B, Mup1 proteína, fator inibidor da migração de macrófagos, subunidade 3 do fator 2 de início da tradução eucariótica, Precursor do receptor de vírus CR2/CD21/C3d/Epstein-Barr, DNA topoisomerase 2-alfa, alérgeno do pólen Cyn d 23, alérgeno principal Bla g 1.02, proteína de alérgeno da pectina metilesterase, isoforma Pha a 5 isoforma, proteína de armazenamento de sementes de albumina 2S, aldeído desidrogenase (NAD+), alérgeno ao pólen Poa p 5, alérgeno variante Bla g 1.02, parcial, alérgeno principal ao pólen Lol p 5b, alérgeno Bla g 6.0301, dissulfeto de proteína isomerase, putit manitol desidrogenase, alérgeno ao pólen Lol p 4, protease aspártica pep1, enolase, Proteína de ligação a IgE, Alérgeno menor Alt a 5, alérgeno HDM, cadeia A, estrutura cristalina de uma proteína de fusão Mbp-Der P 7, alérgeno Bla g 6.0201, alérgeno principal Bla g 1.0101, alfa-amilase, proteína de alérgeno menor, proteína ribossomal P2, metaloprotease (MEP), serina protease autofágica Alp2, proteína tipo isoflavona redutase de alérgeno Bet v 6.0102, Cadeia A, Estrutura Cristalina do Complexo de Anticorpo e Alérgeno Bla G 2, alérgeno menor, tioredoxina TrxA, enolase, alérgeno Cla h 6, glutational-S-transferase, chaperona molecular e alérgeno Mod-E/Hsp90/Hsp1, alérgeno principal Asp F2, alérgeno ao ácaro Der p 3, Cadeia B, estrutura cristalina de Aspergillus Fumigatus Mnsod, glutational S-transferase (classe GST-sigma) (alérgeno principal Bla g 5), alérgeno menor Cla h 7, proteína desconhecida, ceratoplatanina alérgica Asp F13, alérgeno arte v 2, polcalcina Aln g 4, alérgeno principal e citotoxina AspF1, alérgeno de pólen Que é 1, isoforma de serina tipo tripsina, alérgeno do grupo Ácaro 6 Der p 6, alérgeno Asp F7, proteína da parede celular PhiA, alérgeno de parede celular PhiA 60, alérgeno de 60 kDa Der f 18p, hsp70, Sal k alérgeno de pólen 3, proteína ribossomal ácida P2, cadeia B, estrutura cristalina do manitol desidrogenase dependente de NADp de Cladosporium Herbarum., Art v 3.0301 precursor de alérgeno, proteína ribossomal 60S L3, alér-

geno Der p 20, alérgeno de pólen Sal k 1, Per um alérgeno 6, alérgeno semelhante à gelsolina Der f 16, cadeia A, Caracterização estrutural da forma tetramérica do alérgeno principal fel Fel D 1, glutational S-transferase, alérgeno fel d 4, alérgeno principal do pólen Dac g 4, alérgeno do grupo I Ant o I (formulário 1), pólen, alérgeno Bla g 6.0101, cistatina, alérgeno ao ácaro Der p 5, alérgeno Fra 1, alérgeno Asp F4, principal proteína antígeno, PR5 precursor de alérgeno Cup s 3.1, proteína de choque térmico, precursor de alérgeno, precursor de arginina esterase, alérgeno do pólen Sal k 4, ribossômico ácido 60S proteína P1, alérgeno ao pólen Jun 4, Polcalcin Cyn d 7, alérgeno do pólen do grupo I, peptidil-prolil cis-trans isomerase/ciclofilina, putativo, profilin 2, alérgeno ao pólen Cyn d 15, alérgeno Der f 13, Can f 2, peroxissômico tipo proteína, peptidil-prolil isomerase (ciclofilina), antígeno MHC classe II, Proteína BETV4, alérgeno principal do pólen Pla I 1, peptidase, alérgeno MPA3, alérgeno principal do pólen de bananeira, Pla I 1.0103, alérgeno principal Bla g 1.0101, parcial, alérgeno ao pólen Amb p 5a, alérgeno der 16, alérgeno ao pólen Dac g 2, IgE fragmento C-terminal da proteína de ligação (148 AA), alérgeno do pólen Dac g 3, PPlase, rAsp f 9, alérgeno do ácaro Der p 7, tioredoxina, hidrolase, alérgeno principal do pólen Pha a 1, alérgeno do p 13, cadeia B, X De raios-X do Der P 2, o principal alérgeno dos ácaros da poeira doméstica, oleosina 3, isomerase de peptidil-prolil cis-trans, cadeia A, estrutura de cristal de um alérgeno do ácaro da poeira principal, Derf 2, cadeia A, estrutura de cristal dos principais alérgenos, Bla G 4 De Baratas, Amb uma proteína do tipo 1, subunidade LMW de glutenina do tipo D, glutational S-transferase 2, precursor de ácido da isoforma 4 de isoalérgeno Cyn d 1, precursor da proteína de armazenamento de sementes de albumina, isoforma b da tirosina 3-monooxigenase isoforma b, N-glicoproteína, oxidoreductase ligada ao FAD BG60, alérgeno Blo t 21, Ubiquitina D, Nucleoporina Nup37, proteína de ligação a octâmero

que não contém domínio POU, fator de alongamento da transcrição SPT5, alérgeno principal Mal d 1 (proteína Ypr10), Serpina-Z2B, precursor de alérgeno Pas n 1, arginina quisane, cadeia leve da miosina do alérgeno Lit v 3, proteína sarcoplasmática de ligação ao cálcio, subunidade alfa de beta conglucina, prunina, alérgeno Cry j 2, Plexina-A4, Proteína de transferência de lipídeos inespecífica, Precursor da subunidade de glutenina de baixo peso molecular, gama-gliadina, amigo da GATA-1, proteína tumoral de Wilms, enzima conjugadora de ubiquitina E2 C, Ácido graxo sintase, Histona H4, Frutose-bifosfato aldolase A, oxidoreductase, lactoglobulina beta, região constante da cadeia pesada de imunoglobulina gama 3, precursor de Phlp5, precursor de alérgenos por ácaros da poeira, proteína de choque térmico 70, cadeia 2 do polipeptídeo de alérgeno principal I 2, alfa proteína precursor da lactalbumina, alérgeno do pólen de 30 kDa, precursor do alérgeno do grupo 5, alérgeno do grupo 1 precursor de Dac g 1.01, proteína não caracterizada, proteína de capim Timothy desconhecida, caseína, caseína alfa-S1, proteína da família SXP/RAL-2, precursor da lipocalina-1, purotionina alfa, alérgeno principal Bet v 1.01A, proteína P2, Osmotin, alérgeno principal de amendoim Ara H 2, Der f 3 alérgeno, conglutina, Ara h 6 alérgeno, peptídeo antimicrobiano de catelicidina, colinesterase, por um alérgeno 2, glândula submaxilar, proteína regulada por androgênio 3B, quitinase, parcial, alérgeno subunidade complexa associada alfa-2, Polcalcin Phl p 7 (alérgeno ao pólen de ligação ao cálcio Phl p 7) (P7), alérgeno Der p II, alérgeno principal Ara h1, alérgeno Ara h 2.02, proteína de ligação a ácidos graxos, receptor de glutamato, glicinina A3B4 subunidade, profilin isoallergen 2, Alérgeno do pólen Amb p 5b, isoalérgeno da proteína de ligação ao cálcio 2, isoalérgeno da proteína de ligação ao cálcio 1, protease de cisteína, isoalérgeno profilin 1, homólogo de ambrósia do precursor da arte v 1, Amb p 5, homólogo de ambrósia da arte v 1 (isoforma 1), parcial, anti-

geno E, precursor putativo da Pectato liase, parcial, alérgeno ao pólen Amb a 5, alérgeno Amb p V, subunidade 6 da hemocianina, alérgeno principal ao pólen Cha o 2, trico-hialina, aspartila endopeptidase, NCRA10, alérgeno bla g 8, vitelogenina, NCRA3, NCRA4, alérgeno Precursor da isoforma Bla g 3, parcial, NCRA2, NCRA13, NCRA8, NCRA1, Bla g 11, receptor da proteína quinase C-ativada, tipo C, NCRA5, NCRA14, triosefosfato isomerase, NCRA12, NCRA7, NCRA11, tripsina, triosefosfato isomerase, parcial, NCRA6, proteína estrutural, NCRA15, NCRA9, NCRA16, alérgeno Der f 4, alérgeno Der f 5, alérgeno Phl p6, alérgeno Phl p6, alérgeno Der d Gal d 2, Derp_19830, glucosilceramidase, carboxipeptidase, alérgeno Der f 8, parcial, bifosfato aldolase de frutose, ATP sintase, alérgeno Alt a 10, glutamina sintetase, Derp_c23425, miosina, alérgeno Der f 8, LytFM, alérgeno Der 11, serina protease, glutathione transferase mu, triosefosfato isomerase, proteína semelhante a proteína de ligação ao ubiquinol-citocromo c redutase, ferritina, isomerase, filamina C, Der p 5, Mag44, parcial, veneno, proteína específica do músculo, alérgeno Der f 5.02, Mag44, Derp_c21462, alérgeno do grupo 18 proteína, Derf_c9409, precursor da albumina 2S do tipo napina 1, albumina 2S do tipo napina 3, proteína CJP-6 do tipo isoflavona redutase, Pectato liase 1, alérgeno Cry j2, parcial, alérgeno principal Dau c 1, Filamina-C, putativo, precursor de globina 11S alérgica Pis v 5.0101, precursor de globulina 11S Pis v 5, Pis v 5, precursor de glicoproteína 48 kDa, vicilina, ou uma variante, fragmento ou derivado de qualquer dos referidos alérgenos, ou qualquer combinação dos mesmos.

Peptídeo Sinal (SIG)

[00127] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção ainda codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos um peptídeo sinal.

[00128] Um "peptídeo sinal" (às vezes referido como sequência sinal, sinal de direcionamento, sinal de localização, sequência de localização, peptídeo de trânsito, sequência líder ou peptídeo líder) é tipicamente um peptídeo N-terminal curto (5-30 aminoácidos).

[00129] De acordo com modalidades preferidas, a sequência de ácido nucleico codificando o referido pelo menos um peptídeo sinal pode ser fundida (em quadro) a uma sequência de ácido nucleico codificando a pelo menos uma sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$ ou o pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico. Portanto, a expressão da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode preferencialmente resultar em uma proteína de fusão compreendendo o pelo menos um peptídeo sinal unido à (opcionalmente através de ligantes de peptídeo apropriados) referida sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$ e/ou o referido peptídeo ou proteína antigênico. A referida sequência de aminoácido adicional preferencialmente direciona o peptídeo ou proteína antigênico à membrana plasmática, onde os peptídeos ou proteínas antigênicos são preferencialmente ancorados através do domínio TM e reciclados para compartimentos de processamento de MHC classe I e, mais preferencialmente, MHC classe II, resultando na apresentação aprimorada de ambas MHC classe I e, preferencialmente, MHC classe II. O peptídeo sinal visa preferencialmente mediar ou suportar o transporte do constructo antigênico em um compartimento celular definido, em particular, o lado externo da membrana plasmática.

[00130] De forma geral, a presente invenção visa a combinação de qualquer um dos peptídeos sinal descritos neste documento com qualquer um dos peptídeos ou proteínas antigênicos, qualquer uma das sequências de aminoácido derivadas de $IRST_{epm}$ adicionais, qualquer um dos ligantes, em qualquer ordem adequada, nas proteínas de fusão antigênicas codificadas pelas moléculas de ácido nucleico artifici-

al, preferencialmente RNAs, da invenção.

[00131] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos um peptídeo sinal selecionado dos peptídeos sinal indicados na Tabela 4 abaixo, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer um dos referidos peptídeos sinal.

Tabela 4: Peptídeos sinal

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
76	P14207	FOLR2	Receptor folato beta (FR-beta) (Receptor folato 2) (Receptor folato, fetal/placentário) (Proteína de ligação a folato placentário) (FBP)	1-16	1	255	FOLR2	209, 417, 625, 833, 1041, 1249, 1457, 1665, 1873, 2081, 2289, 2497, 2705
77	O75787	RENr	Receptor de renina (ATPase H(+)-transportando proteína acessória lisossômica 2) (ATPase H(+)-transportando proteína de interação lisossômica 2) (Adaptador transmembranar tipo I localizado em ER) (Fígado embrionário para fator de diferenciação 10) (N14F) (Receptor de renina/pró-renina) (Proteína M8-9 associada a setor de membrana da ATP sintase vacuolar) (ATP6M8-9) (subunidade M8.9 de V-ATPase)	1-16	2	350	ATP6AP2 ATP6IP2 CAPER ELDF10 HT028 MSTP009 PSEC0072	210, 418, 626, 834, 1042, 1250, 1458, 1666, 1874, 2082, 2290, 2498, 2706
78	P07359	GP1BA	Cadeia alfa de Glicoproteína de plaqueta Ib (GP-Ib alfa) (GPIb-alfa) (GPIbA) (Glicoproteína Ibalfa) (Antígeno CD42b-alfa) (Antígeno CD CD42b) [Clivado em: Glicocalicina]	1-16	3	652	GP1BA	211, 419, 627, 835, 1043, 1251, 1459, 1667, 1875, 2083, 2291, 2499, 2707
79	P08637	FCG3A	Receptor III-A da região Fc gama de imunoglobulina de baixa afinidade (Antígeno CD16a) (Fc-gama RIII-alfa) (Fc-gama RIII) (Fc-gama RIIIa) (FcRIII) (FcRIIIa) (FcR-10) (Receptor Fc de IgG III-2) (Antígeno CD CD16a)	1-16	4	254	FCGR3A CD16A FCG3 FCGR3 IGFR3	212, 420, 628, 836, 1044, 1252, 1460, 1668, 1876, 2084, 2292, 2500, 2708

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
808 1	P07237	PDIA1	Proteína dissulfeto-isomerase (PDI) (EC 5,3,4,1) (Proteína de ligação a hormônio da tireoide celular) (Subunidade beta de Prolil 4-hidroxilase) (p55)	1-17	5	508	P4HB ER-BA2L PDI PDIA1 PO4DB	213, 421, 629, 837, 1045, 1253, 1461, 1669, 1877, 2085, 2293, 2501, 2709
82	O60911	CATL2	Catepsina L2 (EC 3,4,22,43) (Catepsina U) (Catepsina V)	1-17	6	334	CTSV CATL2 CTSL2 CTSU UNQ268/PR O305	214, 422, 630, 838, 1046, 1254, 1462, 1670, 1878, 2086, 2294, 2502, 2710
83	P20138	CD33	Antígeno de superfície celular mielóide CD33 (Lecitina Ig-like de ligação a ácido siálico 3) (Siglec-3) (gp67) (Antígeno CD CD33)	1-17	7	364	CD33 SI-GLEC3	215, 423, 631, 839, 1047, 1255, 1463, 1671, 1879, 2087, 2295, 2503, 2711
848 5	P27797	CALR	Calreticulina (CRP55) (Calregulina) (Proteína 60 residente no retículo endoplasmático) (ERp60) (HACBP) (grp60)	1-17	8	417	CALR CRTC	216, 424, 632, 840, 1048, 1256, 1464, 1672, 1880, 2088, 2296, 2504, 2712
86	P10747	CD28	Glicoproteína de superfície específica de célula T CD28 (TP44) (Antígeno CD CD28)	1-18	9	220	CD28	217, 425, 633, 841, 1049, 1257, 1465, 1673, 1881, 2089, 2297, 2505, 2713
87	O75487	GPC4	Glipicano-4 (K-glipicano) [Clivado em: glipicano-4 Secretado]	1-18	10	556	GPC4 UNQ474/PR O937	218, 426, 634, 842, 1050, 1258, 1466, 1674, 1882, 20920, 2298, 2506, 2714
888 9	P07996	TSP1	Trombospondina-1	1-18	11	1170	THBS1 TSP TSP1	219, 427, 635, 843, 1051, 1259, 1467, 1675, 1883, 2091, 2299, 2507, 2715

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
90	P22748	CAH4	Anidrase carbônica 4 (EC 4,2,1,1) (Carbonato desidratase IV) (Anidrase carbônica IV) (CA-IV)	1-18	12	312	CA4	220, 428, 636, 844, 1052, 1260, 1468, 1676, 1884, 2092, 2300, 2508, 2716
91	Q15762	CD226	Antígeno CD226 (Molécula 1 acessória de DNAX) (DNAM-1) (Antígeno CD CD226)	1-18	13	336	CD226 DNAM1	221, 429, 637, 845, 1053, 1261, 1469, 1677, 1885, 2093, 2301, 2509, 2717
929 3	P30273	FCERG	Subunidade gama do receptor epsilon de imunoglobulina de alta afinidade (Cadeia gama do receptor Fc) (FcRgama) (Fc-epsilon RI-gama) (Subunidade gama do receptor Fc de IgE) (FceRI gama)	1-18	14	86	FCER1G	222, 430, 638, 846, 1054, 1262, 1470, 1678, 1886, 2094, 2302, 2510, 2718
94	P38570	ITAE	Integrina alfa-E (Antígeno HML-1) (Integrina alfa-IEL) (Antígeno de linfócito mucosal 1) (Antígeno CD CD103) [Clivado em: Integrina alfa-E cadeia leve; Integrina alfa-E cadeia pesada]	1-18	15	1179	ITGAE	223, 431, 639, 847, 1055, 1263, 1471, 1679, 1887, 2095, 2303, 2511, 2719
95	Q01638	ILRL1	Receptor-like 1 de Interleucina-1 (Proteína ST2)	1-18	16	556	IL1RL1 DER4 ST2 T1	224, 432, 640, 848, 1056, 1264, 1472, 1680, 1888, 2096, 2304, 2512, 2720
96	Q9NZQ7	PD1L1	Ligante 1 de morte celular programada 1 (PD-L1) (Ligante de PDCD1 1) (Ligante de morte programada 1) (Homólogo B7 1) (B7-H1) (Antígeno CD CD274)	1-18	17	290	CD274 B7H1 PDCD1L1 PDCD1LG1 PDL1	225, 433, 641, 849, 1057, 1265, 1473, 1681, 1889, 2097, 2305, 2513, 2712

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
97	P30443	HLA-A	Antígeno de histocompatibilidade de HLA classe I, cadeia A-1 alfa (Antígeno de MHC classe I A*1)	1-18	76948	365	HLA-A HLAA	76952, 76956, 76960, 76964, 76968, 76972, 76976, 76980, 76984, 76988, 76992, 76996, 77000
98	Q6GPI1	CTRB2	Quimotripsinogênio B2	1-18	76949	263	CTRB2	76953, 76957, 76961, 76965, 76969, 76973, 76977, 76981, 76985, 76989, 76993, 76997, 77001
99	P02768	ALB	Albumina sérica (ALB) (ALBU) (albumina sérica humana)	1-18	76950	609	ALB ALBU HSA	76954, 76958, 76962, 76966, 76970, 76974, 76978, 76982, 76986, 76990, 76994, 76998, 77002
100	AAB59424,1	IGHE	Cadeia pesada de Ig epsilon-1 (região V-D-J)	1-18	76951	574	IgE, IgHE	76955, 76959, 76963, 76967, 76971, 76975, 76979, 76983, 76987, 76991, 76995, 76999, 77003
101	P13591	NCAM1	Molécula de adesão celular neural 1 (N-CAM-1) (NCAM-1) (Antígeno CD CD56)	1-19	18	858	NCAM1 NCAM	226, 434, 642, 850, 1058, 1266, 1474, 1682, 1890, 2098, 2306, 2514, 2722

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
102	P26842	CD27	Antígeno CD27 (receptor CD27L) (Antígeno de ativação de células T CD27) (T14) (Membro 7 da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral) (Antígeno CD CD27)	1-19	19	260	CD27 TNFRSF7	227, 435, 643, 851, 1059, 1267, 1475, 1683, 1891, 2099, 2307, 2515, 2723
103	P15391	CD19	Antígeno de linfócito B CD19 (Antígeno B4 de superfície de linfócito B) (Antígeno de diferenciação CD19) (Antígeno de superfície de células T Leu-12) (Antígeno CD CD19)	1-19	20	556	CD19	228, 436, 644, 852, 1060, 1268, 1476, 1684, 1892, 2100, 2308, 2516, 2724
104	Q8NI17	IL31R	Subunidade alfa do receptor de Interleucina-31 (Subunidade alfa do receptor de IL-31) (Subunidade alfa de IL-31R) (IL-31R-alfa) (IL-31RA) (Receptor de citocina-like 3) (GLM-R) (hGLM-R) (receptor de monócito Tipo Gp130) (receptor Tipo Gp130) (ZcytoR17)	1-19	21	732	IL31RA CRL3 GPL UNQ6368/P RO21073/P RO21384	229, 437, 645, 853, 1061, 1269, 1477, 1685, 1893, 2101, 2309, 2517, 2725
105	P08571	CD14	Antígeno de diferenciação de monócito CD14 (Glicoproteína rica em leucina específica de células mieloides) (Antígeno CD CD14) [Clivado em: Antígeno de diferenciação de monócito CD14, forma urinária; Antígeno de diferenciação de monócito CD14, forma de ligação de membrana]	1-19	22	375	CD14	230, 438, 646, 854, 1062, 1270, 1478, 1686, 1894, 2102, 2310, 2518, 2726

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
106	P05154	IPSP	Inibidor de serina protease de plasma (Inibidor de serina protease acrossomal) (Inibidor do ativador de plasminogênio 3) (PAI-3) (PAI3) (Inibidor de Proteína C) (PCI) (Serpina A5)	1-19	23	406	SERPINA5 PCI PLANH3 PROCI	231, 439, 647, 855, 1063, 1271, 1479, 1687, 1895, 2103, 2311, 2519, 2727
107	P02787	TRFE	Serotransferrina (Transferrina) (Globulina de ligação a metal beta-1) (Siderofilina)	1-19	24	698	TF PRO1400	232, 440, 648, 856, 1064, 1272, 1480, 1688, 1896, 2104, 2312, 2520, 2728
108	P02671	FIBA	Cadeia alfa de fibrinogênio [Clivado em: Fibrinopeptídeo A; Cadeia alfa de fibrinogênio]	1-19	25	866	FGA	233, 441, 649, 857, 1065, 1273, 1481, 1689, 1897, 2105, 2313, 2521, 2729
109	P04216	THY1	Glicoproteína de membrana Thy-1 (CDw90) (Thy-1 antígeno) (Antígeno CD CD90)	1-19	26	161	THY1	234, 442, 650, 858, 1066, 1274, 1482, 1690, 1898, 2106, 2314, 2522, 2730
110	P00747	PLMN	Plasminogênio (EC 3,4,21,7) [Clivado em: cadeia pesada de Plasmin A; Peptídeo de ativação; Angiostatina; cadeia pesada de Plasmin A, forma curta; cadeia leve de Plasmin B]	1-19	27	810	PLG	235, 443, 651, 859, 1067, 1275, 1483, 1691, 1899, 2107, 2315, 2523, 2731

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
111	P01764	HV323	Variável pesada de imunoglobulina 3-23 (Cadeia pesada de Ig V-III região LAY) (Cadeia pesada de Ig V-III região POM) (Cadeia pesada de Ig V-III região TEI) (Cadeia pesada de Ig V-III região TIL) (Cadeia pesada de Ig V-III região TUR) (Cadeia pesada de Ig V-III região VH26) (Cadeia pesada de Ig V-III região WAS) (Cadeia pesada de Ig V-III região ZAP)	1-19	28	117	IGHV3-23	236, 444, 652, 860, 1068, 1276, 1484, 1692, 1900, 2108, 2316, 2524, 2732
112	P16150	LEUK	Leucosialina (Galactoglicoproteína) (GALGP) (Leucócito sialoglicoproteína) (Sialoforina) (Antígeno CD CD43)	1-19	29	400	SPN CD43	237, 445, 653, 861, 1069, 1277, 1485, 1693, 1901, 2109, 2317, 2525, 2733
113	Q6DN72	FCRL6	Proteína receptor tipo Fc 6 (Proteína FcR tipo 6) (FcRL6) (Homólogo do receptor Fc 6) (FcRH6) (IFGP6)	1-19	30	434	FCRL6 FCRH6	238, 446, 654, 862, 1070, 1278, 1486, 1694, 1902, 2110, 2318, 2526, 2734
114	Q01151	CD83	Antígeno CD83 (hCD83) (Proteína de ativação de célula B) (Proteína de superfície celular HB15) (Antígeno CD CD83)	1-19	31	205	CD83	239, 447, 655, 863, 1071, 1279, 1487, 1695, 1903, 2111, 2319, 2527, 2735
115	P07093	GDN	Nexina derivada de Glia (GDN) (Inibidor de peptidase 7) (PI-7) (Protease nexina 1) (PN-1) (Protease nexina I) (Serpina E2)	1-19	32	398	SERPINE2 PI7 PN1	240, 448, 656, 864, 1072, 1280, 1488, 1696, 1904, 2112, 2320, 2528, 2736

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
116	Q8WWQ8	STAB2	Estabilina-2 (FAS1 EGF-like e Molécula de adesão 2 contendo domínio de ligação a X) (Fasciclina, tipo EGF, laminina-tipo EGF e receptor de sequestrante 2 contendo domínio de ligação) (FEEL-2) (Receptor de hialuronan para endocitose) [Clivado em: 190 kDa forma estabilina-2 (190 kDa receptor de hialuronan para endocitose)]	1-19	33	2551	STAB2 FEEL2 FELL FEX2 HARE	241, 449, 657, 865, 1073, 1281, 1489, 1697, 1905, 2113, 2321, 2529, 2737
117	Q13291	SLAF1	Molécula de ativação de linfócito de sinalização (CDw150) (IPO-3) (Membro da família SLAM 1) (Antígeno CD CD150)	1-20	34	335	SLAMF1 SLAM	242, 450, 658, 866, 1074, 1282, 1490, 1698, 1906, 2114, 2322, 2530, 2738
118	P35225	IL13	Interleucina-13 (IL-13)	1-20	35	146	IL13 NC30	243, 451, 659, 867, 1075, 1283, 1491, 1699, 1907, 2115, 2323, 2531, 2739
119	P25942	TNR5	Membro 5 da superfamília do receptor de fator de necrose tumoral (Antígeno de superfície de célula B CD40) (Bp50) (Receptor CD40L) (CDw40) (Antígeno CD CD40)	1-20	36	277	CD40 TNFRSF5	244, 452, 660, 868, 1076, 1284, 1492, 1700, 1908, 2116, 2324, 2532, 2740
120	P52803	EFNA5	Efrina-A5 (AL-1) (Ligante 7 de receptor tirosina quinase relacionado a EPH) (LERK-7)	1-20	37	228	EFNA5 EPLG7 LERK7	245, 453, 661, 869, 1077, 1285, 1493, 1701, 1909, 2117, 2325, 2533, 2741
121	Q15116	PDCD1	Proteína 1 de morte celular programada (Proteína PD-1) (hPD-1) (Antígeno CD CD279)	1-20	38	288	PDCD1 PD1	246, 454, 662, 870, 1078, 1286, 1494, 1702, 1910, 2118, 2326, 2534, 2742

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
122	P05556	ITB1	Integrina beta-1 (Subunidade beta do receptor de fibronectina) (Glicoproteína IIa) (GPIIA) (VLA-4 subunidade beta) (Antígeno CD CD29)	1-20	39	798	ITGB1 FNRB MDF2 MSK12	247, 455, 663, 871, 1079, 1287, 1495, 1703, 1911, 2119, 2327, 2535, 2743
123	Q12891	HYAL2	Hialuronidase-2 (Hyal-2) (EC 3,2,1,35) (Hialuronoglucosaminidase-2) (Proteína 2 de carcinoma de pulmão) (LuCa-2)	1-20	40	473	HYAL2 LU-CA2	248, 456, 664, 872, 1080, 1288, 1496, 1704, 1912, 2120, 2328, 2536, 2744
124	Q8IV16	HDBP1	Proteína 1 de ligação de lipoproteína de alta densidade ancorada em Glicosilfosfatidilinositol (GPI-HBP1) (Proteína 1 de ligação a HDL ancorada em GPI) (Proteína 1 de ligação à lipoproteína de alta densidade)	1-20	41	184	GPIHBP1 HBP1	249, 457, 665, 873, 1081, 1289, 1497, 1705, 1913, 2121, 2329, 2537, 2745
125	Q03167	TGBR3	Receptor tipo 3 do fator beta de crescimento de transformação (receptor tipo 3TGF-beta) (TGFR-3) (Betaglicano) (Receptor III do fator beta de crescimento de transformação) (Receptor tipo III de TGF-beta)	1-20	42	851	TGFBR3	250, 458, 666, 874, 1082, 1290, 1498, 1706, 1914, 2122, 2330, 2538, 2746
126	Q14246	AGRE1	Receptor E1 acoplado à proteína de adesão G (Receptor 1 do módulo tipo EGF) (Receptor tipo 1 de hormônio semelhante à mucina contendo módulo tipo EGF) (Receptor de hormônio EMR1)	1-20	43	886	ADGRE1 EMR1 TM7LN3	251, 459, 667, 875, 1083, 1291, 1499, 1707, 1915, 2123, 2331, 2539, 2747

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
127	P16871	IL7RA	Subunidade alfa do receptor de Interleucina-7 (Subunidade alfa do receptor de IL-7) (subunidade alfa de IL-7R) (IL-7R-alfa) (IL-7RA) (CDw127) (Antígeno CD CD127)	1-20	44	459	IL7R	252, 460, 668, 876, 1084, 1292, 1500, 1708, 1916, 2124, 2332, 2540, 2748
128	P61769	B2MG	Beta-2-microglobulina [Clivado em: Beta-2-microglobulina forma pl 5,3]	1-20	45	119	B2M CDABP0092 HDCMA22P	253, 461, 669, 877, 1085, 1293, 1501, 1709, 1917, 2125, 2333, 2541, 2749
129	Q9Y6W8	ICOS	Coestimulador de células T induzível (Molécula imunomediadora de linfócito induzível por ativação) (Antígeno CD CD278)	1-20	46	199	ICOS AILIM	254, 462, 670, 878, 1086, 1294, 1502, 1710, 1918, 2126, 2334, 2542, 2750
130	P10966	CD8B	Glicoproteína de cadeia beta de superfície de células T CD8 (Antígeno CD CD8b)	1-21	47	210	CD8B CD8B1	255, 463, 671, 879, 1087, 1295, 1503, 1711, 1919, 2127, 2335, 2543, 2751
131	Q9BZW8	CD244	Receptor de células exterminadoras naturais 2B4 (ligante de indução de ativação de células NK) (NAIL) (proteína 2B4 do receptor tipo I de células NK) (NKR2B4) (h2B4) (Membro da família SLAM 4) (SLAMF4) (Molécula de ativação de linfócito de sinalização 4) (Antígeno CD CD244)	1-21	48	370	CD244 2B4	256, 464, 672, 880, 1088, 1296, 1504, 1712, 1920, 2128, 2336, 2544, 2752
132	P02778	CXL10	Quimiocina de motivo C-X-C 10 (proteína induzida por interferon gama de 10 kDa) (Gama-IP10) (IP-10) (citocina induzível pequena B10) [Clivado em: CXCL10(1-73)]	1-21	49	98	CXCL10 INP10 SCYB10	257, 465, 673, 881, 1089, 1297, 1505, 1713, 1921, 2129, 2337, 2545, 2753

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
133	P18564	ITB6	Integrina beta-6	1-21	50	788	ITGB6	258, 466, 674, 882, 1090, 1298, 1506, 1714, 1922, 2130, 2338, 2546, 2754
134	O14525	ASTN1	Astrotactina-1	1-21	51	1302	ASTN1 ASTN KIAA0289	259, 467, 675, 883, 1091, 1299, 1507, 1715, 1923, 2131, 2339, 2547, 2755
135	P01130	LDLR	Receptor de lipoproteína de baixa densidade (receptor LDL)	1-21	52	860	LDLR	260, 468, 676, 884, 1092, 1300, 1508, 1716, 1924, 2132, 2340, 2548, 2756
136	P01732	CD8A	Cadeia alfa de glicoproteína de superfície de célula T CD8 (antígeno de diferenciação de linfócitos T T8/Leu-2) (Antígeno CD CD8a)	1-21	53	235	CD8A MAL	261, 469, 677, 885, 1093, 1301, 1509, 1717, 1925, 2133, 2341, 2549, 2757
137	P48061	SDF1	Fator 1 derivado de células estromais (SDF-1) (hSDF-1) (quimiocina 12 de motivo C-X-C) (Intercrina reduzida em hepatomas) (IRH) (hIRH) (fator de estimulação de pré-crescimento de células B) (PBSF) [Clivado em: SDF-1-beta(3-72); SDF-1-alfa(3-67)]	1-21	54	93	CXCL12 SDF1 SDF1A SDF1B	262, 470, 678, 886, 1094, 1302, 1510, 1718, 1926, 2134, 2342, 2550, 2758
138	P01589	IL2RA	Subunidade alfa do receptor de Interleucina-2 (subunidade alfa do receptor de IL-2) (IL-2-RA) (subunidade alfa de IL-2R) (IL2-RA) (antígeno TAC) (p55) (Antígeno CD CD25)	1-21	55	272	IL2RA	263, 471, 679, 887, 1095, 1303, 1511, 1719, 1927, 2135, 2343, 2551, 2759

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
139	Q86T13	CLC14	Membro A da família 14 do domínio de lectina tipo C (Receptor 5 do fator de crescimento epidérmico) (EGFR-5)	1-21	56	490	CLEC14A C14orf27 EGFR5 UNQ236/PRO269	264, 472, 680, 888, 1096, 1304, 1512, 1720, 1928, 2136, 2344, 2552, 2760
140	Q5DID0	UROL1	Uromodulina-like 1 (Olfactorina)	1-21	57	1318	UMODL1	265, 473, 681, 889, 1097, 1305, 1513, 1721, 1929, 2137, 2345, 2553, 2761
141	P40189	IL6RB	Subunidade beta do Receptor de Interleucina-6 (subunidade beta do Receptor de IL-6) (subunidade beta de IL-6R) (IL-6R-beta) (IL-6RB) (CDw130) (transdutor de sinal de Interleucina-6) (glicoproteína membranar 130) (gp130) (subunidade alfa do Receptor de oncostatina-M) (Antígeno CD CD130)	1-22	58	918	IL6ST	266, 474, 682, 890, 1098, 1306, 1514, 1722, 1930, 2138, 2346, 2554, 2762
142	Q86YL7	PDPN	Podoplanina (Aggrus) (Glicoproteína 36) (Gp36) (antígeno PA2.26) (T1-alfa) (T1A)	1-22	59	162	PDPN GP36 PSEC0003 PSEC0025	267, 475, 683, 891, 1099, 1307, 1515, 1723, 1931, 2139, 2347, 2555, 2763
143	P55075	FGF8	Fator de crescimento de fibroblasto 8 (FGF-8) (Fator de crescimento induzido por androgênio) (AIGF) (Fator de crescimento de ligação a heparina 8) (HBGF-8)	1-22	60	233	FGF8 AIGF	268, 476, 684, 892, 1100, 1308, 1516, 1724, 1932, 2140, 2348, 2556, 2764
144	Q30201	HFE	Proteína de hemocromatose hereditária (HLA-H)	1-22	61	348	HFE HLAH	269, 477, 685, 893, 1101, 1309, 1517, 1725, 1933, 2141, 2349, 2557, 2765

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
145	P07766	CD3E	Cadeia epsilon de glicoproteína de superfície de célula T CD3 (cadeia epsilon de antígeno de superfície de células T T3/Leu-4) (Antígeno CD CD3e)	1-22	62	207	CD3E T3E	270, 478, 686, 894, 1102, 1310, 1518, 1726, 1934, 2142, 2350, 2558, 2766
146	P18827	SDC1	Sindecano-1 (SYND1) (Antígeno CD CD138)	1-22	63	310	SDC1 SDC	271, 479, 687, 895, 1103, 1311, 1519, 1727, 1935, 2143, 2351, 2559, 2767
147	P55290	CAD13	Caderina-13 (Caderina cardíaca) (H-caderina) (P105) (caderina truncada) (T-cad) (T-caderina)	1-22	64	713	CDH13 CDHH	272, 480, 688, 896, 1104, 1312, 1520, 1728, 1936, 2144, 2352, 2560, 2768
148	P37173	TGFR2	Receptor TGF-beta tipo-2 (TGFR-2) (EC 2,7,11,30) (receptor TGF-beta tipo II) (receptor tipo II do Fator de crescimento de transformação-beta) (receptor tipo II de TGF-beta) (TbetaR-II)	1-22	65	567	TGFBR2	273, 481, 689, 897, 1105, 1313, 1521, 1729, 1937, 2145, 2353, 2561, 2769
149	Q07325	CXCL9	Quimiocina de motivo C-X-C 9 (Monocina induzida por interferon gama) (Monocina induzida por interferon-gama) (HuMIG) (MIG) (Citocina induzível pequena B9)	1-22	66	125	CXCL9 CMK MIG SCYB9	274, 482, 690, 898, 1106, 1314, 1522, 1730, 1938, 2146, 2354, 2562, 2770
150	P04156	PRI0	Proteína de príon principal (PrP) (ASCR) (PrP27-30) (PrP33-35C) (Antígeno CD CD230)	1-22	67	253	PRNP AL-TPRP PRIP PRP	275, 483, 691, 899, 1107, 1315, 1523, 1731, 1939, 2147, 2355, 2563, 2771

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
151	P31785	IL2RG	Subunidade gama comum de Receptor de citocina (subunidade gama de receptor de Interleucina-2) (subunidade gama de receptor de IL-2) (subunidade gama de IL-2R) (IL-2RG) (gamaC) (p64) (Antígeno CD CD132)	1-22	68	369	IL2RG	276, 484, 692, 900, 1108, 1316, 1524, 1732, 1940, 2148, 2356, 2564, 2772
152	P01579	IFNG	Interferon gama (IFN-gama) (interferon imune)	1-23	69	166	IFNG	277, 485, 693, 901, 1109, 1317, 1525, 1733, 1941, 2149, 2357, 2565, 2773
153	P23229	ITA6	Integrina alfa-6 (Membro F da família semelhante a antígeno CD49) (VLA-6) (Antígeno CD CD49f) [Clivado em: cadeia pesada de Integrina alfa-6; cadeia leve de Integrina alfa-6; Integrina alfa-6 Processada (Alfa6p)]	1-23	70	1130	ITGA6	278, 486, 694, 902, 1110, 1318, 1526, 1734, 1942, 2150, 2358, 2566, 2774
154	O60494	CUBN	Cubilina (receptor de 460 kDa) (Receptor do fator intrínseco intestinal) (Receptor de cobalamina de fator intrínseco) (Receptor B12 de vitamina de fator intrínseco)	1-23	71	3623	CUBN IFCR	279, 487, 695, 903, 1111, 1319, 1527, 1735, 1943, 2151, 2359, 2567, 2775
155	P08575	PTPRC	Fosfatase C de proteína tirosina do tipo receptor (EC 3,1,3,48) (Antígeno comum de leucócito) (L-CA) (T200) (Antígeno CD CD45)	1-23	72	1304	PTPRC CD45	280, 488, 696, 904, 1112, 1320, 1528, 1736, 1944, 2152, 2360, 2568, 2776
156	Q8IWHY	SCUB1	Peptídeo sinal, Proteína 1 contendo domínio CUB e tipo EGF	1-23	73	988	SCUBE1	281, 489, 697, 905, 1113, 1321, 1529, 1737, 1945, 2153, 2361, 2569, 2777

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
157	Q08431	MFGM	Lactaderina (Antígeno epitelial de mama BA46) (HMFG) (MFGM) (Fator 8 de EGF do glóbulo de gordura do leite) (MFG-E8) (SED1) [Clivado em: Lactaderina forma curta; Medina]	1-23	74	387	MFGE8	282, 490, 698, 906, 1114, 1322, 1530, 1738, 1946, 2154, 2362, 2570, 2778
158	Q99665	I12R2	Subunidade beta-2 do receptor de Interleucina-12 (Subunidade beta-2 do receptor de IL-12) (IL-12R subunidade beta-2) (IL-12R-beta-2) (IL-12RB2)	1-23	75	862	IL12RB2	283, 491, 699, 907, 1115, 1323, 1531, 1739, 1947, 2155, 2363, 2571, 2779
159	Q6Q8B3	MO2R2	Receptor 2 de Glicoproteína de superfície celular CD200 (receptor tipo 2 de CD200 glicoproteína de superfície celular) (receptor tipo 2 de CD200) (HuCD200R2) (receptor tipo a de CD200 glicoproteína de superfície celular) (CD200RLa) (receptor tipo 1 de Glicoproteína de superfície celular CD200) (receptor 2 de Glicoproteína de superfície celular OX2)	1-23	76	271	CD200R1L CD200R2	284, 492, 700, 908, 1116, 1324, 1532, 1740, 1948, 2156, 2364, 2572, 2780
160	Q07011	TNR9	Membro 9 da superfamília do receptor de fator de necrose tumoral (receptor do ligante de 4-1BB) (CDw137) (Homólogo 1-1BB de antígeno de células T) (ILA de antígeno de células T) (Antígeno CD CD137)	1-23	77	255	TNFRSF9 CD137 ILA	285, 493, 701, 909, 1117, 1325, 1533, 1741, 1949, 2157, 2365, 2573, 2781

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
161	Q8NHL6	LIRB1	Membro 1 da subfamília B do receptor imunoglobulina-tipo de leucócito (LIR-1) (Receptor 1 imunoglobulina-tipo de leucócito) (Membro J da família antígeno-tipo CD85) (Transcrito imunoglobulina-tipo2) (ILT-2) (Receptor imunoglobulina-tipo de monócito/macrófago 7) (MIR-7) (Antígeno CD CD85j)	1-23	78	650	LILRB1 ILT2 LIR1 MIR7	286, 494, 702, 910, 1118, 1326, 1534, 1742, 1950, 2158, 2366, 2574, 2782
162	P36894	BMPR1A	Receptor de proteína morfogenética óssea tipo-1A (receptor BMP tipo-1A) (BMPR-1A) (EC 2,7,11,30) (Quinase 3 semelhante a receptor de activina) (ALK-3) (Receptor R5 de proteína serina/treonina quinase) (SKR5) (Antígeno CD CD292)	1-23	79	532	BMPR1A ACVRLK3 ALK3	287, 495, 703, 911, 1119, 1327, 1535, 1743, 1951, 2159, 2367, 2575, 2783
163	Q16552	IL17	Interleucina-17A (IL-17) (IL-17A) (Antígeno 8 associado a linfócito T citotóxico) (CTLA-8)	1-23	80	155	IL17A CTLA8 IL17	288, 496, 704, 912, 1120, 1328, 1536, 1744, 1952, 2160, 2368, 2576, 2784
164	P42081	CD86	Antígeno de ativação de linfócito T CD86 (Antígeno B7-2 de ativação) (B70) (BU63) (Receptor B7.2 de contador de CTLA-4) (FUN-1) (Antígeno CD CD86)	1-23	8	329	CD86 CD28LG2	289, 497, 705, 913, 1121, 1329, 1537, 1745, 1953, 2161, 2369, 2577, 2785

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
165	P43121	MUC18	Glicoproteína de superfície celular MUC18 (Glicoproteína de superfície celular P1H12) (Molécula de adesão celular de melanoma) (Antígeno associado a melanoma A32) (Antígeno associado a melanoma MUC18) (Antígeno associado a S-endo 1 endotelial) (Antígeno CD CD146)	1-23	82	646	MCAM MUC18	290, 498, 706, 914, 1122, 1330, 1538, 1746, 1954, 2162, 2370, 2578, 2786
166	O00206	TLR4	Receptor do tipo Toll 4 (hToll) (Antígeno CD CD284)	1-23	83	839	TLR4	291, 499, 707, 915, 1123, 1331, 1539, 1747, 1955, 2163, 2371, 2579, 2787
167	P42701	IL12R1	Subunidade beta-1 de receptor de Interleucina-12 (Subunidade beta-1 de receptor de IL-12) (Subunidade beta-1 de IL-12R) (IL-12R-beta-1) (IL-12RB1) (Componente do receptor beta de IL-12) (Antígeno CD CD212)	1-23	84	662	IL12RB1 IL12R IL12RB	292, 500, 708, 916, 1124, 1332, 1540, 1748, 1956, 2164, 2372, 2580, 2788
168	P06729	CD2	Antígeno de superfície de células T CD2 (Receptor de eritrócitos) (LFA-2) (receptor LFA-3) (receptor Rosette) (Antígeno de superfície de células T T11/Leu-5) (Antígeno CD CD2)	1-24	85	351	CD2 SRBC	293, 501, 709, 917, 1125, 1333, 1541, 1749, 1957, 2165, 2373, 2581, 2789
169	P15328	FOLR1	Receptor folato alfa (FR-alfa) (Proteína de ligação de folato adulto) (FBP) (Receptor de folato 1) (Receptor de folato, adulto) (células KB FBP) (Antígeno associado a tumor de ovário MOv18)	1-24	86	257	FOLR1 FOLR	294, 502, 710, 918, 1126, 1334, 1542, 1750, 1958, 2166, 2374, 2582, 2790

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
170	P05112	IL4	Interleucina-4 (IL-4) (Fator 1 estimulador de células B) (BSF-1) (Binetrakina) (Fator 1 estimulador de linfócitos 1) (Pitrakinra)	1-24	87	153	IL4	295, 503, 711, 919, 1127, 1335, 1543, 1751, 1959, 2167, 2375, 2583, 2791
171	P06127	CD5	Glicoproteína de superfície de célula T CD5 (Antígeno de linfócito T1/Leu-1) (Antígeno CD CD5)	1-24	88	495	CD5 LEU1	296, 504, 712, 920, 1128, 1336, 1544, 1752, 1960, 2168, 2376, 2584, 2792
172	P32248	CCR7	Receptor de quimiocina C-C tipo 7 (C-C CKR-7) (CC-CKR-7) (CCR-7) (BLR2) (CDw197) (Receptor 1 acoplado à proteína G induzida por vírus de Epstein-Barr) (EBI1) (Receptor 1 acoplado à proteína G induzida por EBV) (Receptor beta MIP-3) (Antígeno CD CD197)	1-24	89	378	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	297, 505, 713, 921, 1129, 1337, 1545, 1753, 1961, 2169, 2377, 2585, 2793
173	Q7Z7D3	VTCN1	Inibidor de ativação de célula T contendo domínio V-set (Homólogo B7 4) (B7-H4) (B7h,5) (Proteína coestimuladora imune B7-H4) (Proteína B7S1) (Molécula coestimuladora de célula T B7x)	1-24	90	282	VTCN1 B7H4 UNQ659/PR O1291	298, 506, 714, 922, 1130, 1338, 1546, 1754, 1962, 2170, 2378, 2586, 2794
174	P54756	EPHA5	Receptor 5 de Efrina tipo-A (EC 2,7,10,1) (Quinase específica cerebral) (quinase de homologia EPH 1) (EHK-1) (quinase 7 EPH-like) (EK7) (hEK7)	1-24	91	1037	EPHA5 BSK EHK1 HEK7 TYRO4	299, 507, 715, 923, 1131, 1339, 1547, 1755, 1963, 2171, 2379, 2587, 2795
175	Q92823	NRCAM	Molécula de adesão celular neuronal (NrcAM) (Proteína de superfície neuronal Bravo) (hBravo) (Molécula de adesão celular relacionada a NgCAM) (relacionada a Ng-CAM)	1-24	92	1304	NRCAM KIAA0343	300, 508, 716, 924, 1132, 1340, 1548, 1756, 1964, 2172, 2380, 2588, 2796

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
176	P19320	VCAM1	Proteína 1 de adesão celular vascular (VCAM 1) (VCAM-1) (INCAM-100) (Antígeno CD CD106)	1-24	93	739	VCAM1	301, 509, 717, 925, 1133, 1341, 1549, 1757, 1965, 2173, 2381, 2589, 2797
177	Q86UN2	R4RL1	Receptor tipo 1 de reticulon-4 (receptor tipo 2 Nogo) (homólogo 2 de receptor Nogo-66) (proteína 3 relacionada ao receptor Nogo-66) (NgR3)	1-24	94	441	RTN4RL1 NGRH2 NGRL2	302, 510, 718, 926, 1134, 1342, 1550, 1758, 1966, 2174, 2382, 2590, 2798
178	P33151	CADH5	Caderina-5 (antígeno 7B4) (Caderina endotelial vascular) (VE-caderina) (Antígeno CD CD144)	1-25	95	784	CDH5	303, 511, 719, 927, 1135, 1343, 1551, 1759, 1967, 2175, 2383, 2591, 2799
179	P17813	EGLN	Endogлина (Antígeno CD CD105)	1-25	96	658	ENG END	304, 512, 720, 928, 1136, 1344, 1552, 1760, 1968, 2176, 2384, 2592, 2800
180	P25445	TNR6	Membro 6 da superfamília do receptor de fator de necrose tumoral (antígeno Apo-1) (Antígeno de superfície de mediação de apoptose FAS) (receptor FASLG) (Antígeno CD CD95)	1-25	97	335	FAS APT1 FAS1 TNFRSF6	305, 513, 721, 929, 1137, 1345, 1553, 1761, 1969, 2177, 2385, 2593, 2801
181	P01730	CD4	Glicoproteína de superfície de célula T CD4 (Antígeno de superfície de células T T4/Leu-3) (Antígeno CD CD4)	1-25	98	458	CD4	306, 514, 722, 930, 1138, 1346, 1554, 1762, 1970, 2178, 2386, 2594, 2802
182	Q685J3	MUC17	Mucina-17 (MUC-17) (Mucina-3 do intestino delgado) (MUC-3)	1-25	99	4493	MUC17 MUC3	307, 515, 723, 931, 1139, 1347, 1555, 1763, 1971, 2179, 2387, 2595, 2803

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
183	P17787	ACHB2	Subunidade beta-2 do receptor de acetilcolina neuronal	1-25	100	502	CHRNA2	308, 516, 724, 932, 1140, 1348, 1556, 1764, 1972, 2180, 2388, 2596, 2804
184	Q6UQ28	PLET1	Proteína de transcrito1 expresso por placenta	1-25	101	207	PLET1 C11orf34	309, 517, 725, 933, 1141, 1349, 1557, 1765, 1973, 2181, 2389, 2597, 2805
185	P13987	CD59	Glicoproteína CD59 (antígeno 1F5) (fator de restrição homólogo de 20 kDa) (HRF-20) (HRF20) (Proteína inibidora de MAC) (MAC-IP) (antígeno MEM43) (Fator de inibição complexo de ataque de membrana) (MACIF) (Inibidor de membrana de lise reativa) (MIRL) (Protectina) (Antígeno CD CD59)	1-25	102	128	CD59 MIC11 MIN1 MIN2 MIN3 MSK21	310, 518, 726, 934, 1142, 1350, 1558, 1766, 1974, 2182, 2390, 2598, 2806
186	P10721	KIT	Kit de receptor do fator de crescimento de mastócitos/células-tronco (SCFR) (EC 2,7,10,1) (Proteína do trato de Piebald) (PBT) (Proto-oncogene c-Kit) (Kit de proteína tirosina cinase) (p145 c-kit) (homólogo de oncogene viral de sarcoma de felino v-kit Hardy-Zuckerman 4) (Antígeno CD CD117)	1-25	103	976	KIT SCFR	311, 519, 727, 935, 1143, 1351, 1559, 1767, 1975, 2183, 2391, 2599, 2807
187	P12319	FCER1A	Subunidade alfa do receptor epsilon de imunoglobulina de alta afinidade (Fc-epsilon RI-alfa) (FcERI) (subunidade alfa do receptor IgE Fc)	1-25	104	257	FCER1A FCE1A	312, 520, 728, 936, 1144, 1352, 1560, 1768, 1976, 2184, 2392, 2600, 2808

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
188	Q9BZR6	RTN4R	Receptor Reticulon-4 (receptor Nogo) (NgR) (receptor Nogo-66)	1-26	105	473	RTN4R NOGOR UNQ330/PRO526	313, 521, 729, 937, 1145, 1353, 1561, 1769, 1977, 2185, 2393, 2601, 2809
189	P25063	CD24	Transdutor de sinal CD24 (Antígeno de cluster 4 de carcinoma de pulmão de células pequenas) (Antígeno CD CD24)	1-26	106	80	CD24 CD24A	314, 522, 730, 938, 1146, 1354, 1562, 1770, 1978, 2186, 2394, 2602, 2810
190	Q9NR97	TLR8	Receptor do tipo Toll 8 (Antígeno CD CD288)	1-26	107	1041	TLR8 UNQ249/PRO286	315, 523, 731, 939, 1147, 1355, 1563, 1771, 1979, 2187, 2395, 2603, 2811
191	Q8N131	PORIM	Porimina (Proteína 3 transmembranar associada a queratinócitos) (KCT-3) (Lesão de membrana indutora de receptor pró-oncose) (Proteína transmembranar 123)	1-26	108	208	TMEM123 KCT3 PSEC0111 UNQ641/PRO1271	316, 524, 732, 940, 1148, 1356, 1564, 1772, 1980, 2188, 2396, 2604, 2812
192	P49771	FLT3L	Ligante de tirosina quinase 3 relacionado a Fms (Ligante Flt3) (Flt3L) (SL citocina)	1-26	109	235	FLT3LG	317, 525, 733, 941, 1149, 1357, 1565, 1773, 1981, 2189, 2397, 2605, 2813
193	P02679	FIBG	Cadeia gama de fibrinogênio	1-26	110	453	FGG PRO2061	318, 526, 734, 942, 1150, 1358, 1566, 1774, 1982, 2190, 2398, 2606, 2814

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
194	P14784	IL2RB	Subunidade beta do receptor de Interleucina-2 (subunidade beta do receptor de IL-2) (subunidade beta de IL-2R) (IL-2RB) (subunidade beta do receptor de IL-2 de alta afinidade) (p70-75) (p75) (Antígeno CD CD122)	1-26	111	551	IL2RB	319, 527, 735, 943, 1151, 1359, 1567, 1775, 1983, 2191, 2399, 2607, 2815
195	P05362	ICAM1	Molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) (Receptor de rinovírus do grupo principal) (Antígeno CD CD54)	1-27	112	532	ICAM1	320, 528, 736, 944, 1152, 1360, 1568, 1776, 1984, 2192, 2400, 2608, 2816
196	Q13740	CD166	Antígeno CD166 (Molécula de adesão celular leucócito ativada) (Antígeno CD CD166)	1-27	113	583	ALCAM MEMD	321, 529, 737, 945, 1153, 1361, 1569, 1777, 1985, 2193, 2401, 2609, 2817
197	Q13443	ADAM9	Proteína 9 contendo domínio de desintegrina e metaloproteinase (ADAM 9) (EC 3,4,24.-) (Proteína relacionada à desintegrina celular) (Meltrina-gama) (proteína 9 rica em Metaloprotease/disintegrina/cisteína) (Metaloproteinase de célula de mieloma)	1-28	114	819	ADAM9 KIAA0021 MCMP MDC9 MLTNG	322, 530, 738, 946, 1154, 1362, 1570, 1778, 1986, 2194, 2402, 2610, 2818
198	P14151	LYAM1	L-selectina (Membro L da família antígeno-like CD62) (Molécula de adesão de leucócitos 1) (LAM-1) (Antígeno da superfície de leucócito Leu-8) (Molécula de adesão de células endoteliais-de leucócitos 1) (LECAM1) (Receptor homing dos linfonodos) (TQ1) (gp90-MEL) (Antígeno CD CD62L)	1-28	115	372	SELL LNHR LYAM1	323, 531, 739, 947, 1155, 1363, 1571, 1779, 1987, 2195, 2403, 2611, 2819

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
199	P56199	ITA1	Integrina alfa-1 (Membro A da família antígeno-like CD49) (receptor de laminina e colágeno) (VLA-1) (Antígeno CD CD49a)	1-28	116	1179	ITGA1	324, 532, 740, 948, 1156, 1364, 1572, 1780, 1988, 2196, 2404, 2612, 2820
200	P11279	LAMP1	Glicoproteína 1 de membrana associada a lisossoma (LAMP-1) (proteína 1 de membrana associada a lisossoma) (Membro A família antígeno-like CD107) (Antígeno CD CD107a)	1-28	117	417	LAMP1	325, 533, 741, 949, 1157, 1365, 1573, 1781, 1989, 2197, 2405, 2613, 2821
201	P40259	CD79B	Cadeia beta de proteína associada ao complexo do receptor de antígeno de célula B (Glicoproteína específica de célula B B29) (Ig-beta) (Proteína B29 associada à imunoglobulina) (Antígeno CD CD79b)	1-28	118	229	CD79B B29 IGB	326, 534, 742, 950, 1158, 1366, 1574, 1782, 1990, 2198, 2406, 2614, 2822
202	P43681	ACHA4	Subunidade alfa-4 de receptor de acetilcolina neuronal	1-28	119	627	CHRNA4 NACRA4	327, 535, 743, 951, 1159, 1367, 1575, 1783, 1991, 2199, 2407, 2615, 2823
203	P18627	LAG3	Proteína do gene 3 de ativação de linfócitos (LAG-3) (Proteína FDC) (Antígeno CD CD223)	1-28	120	525	LAG3 FDC	328, 536, 744, 952, 1160, 1368, 1576, 1784, 1992, 2200, 2408, 2616, 2824
204	Q5ZPR3	CD276	Antígeno CD276 (4Ig-B7-H3) (Homólogo B7 3) (B7-H3) (Molécula coestimuladora) (Antígeno CD CD276)	1-28	121	534	CD276 B7H3 PSEC0249 UNQ309/PR O352	329, 537, 745, 953, 1161, 1369, 1577, 1785, 1993, 2201, 2409, 2617, 2825

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
205	P23415	GLRA1	Subunidade alfa-1 do receptor de glicina (Subunidade de 48 kDa do receptor de glicina) (Subunidade de ligação de estricnina do receptor de glicina)	1-28	122	457	GLRA1	330, 538, 746, 954, 1162, 1370, 1578, 1786, 1994, 2202, 2410, 2618, 2826
206	Q8TD46	MO2R1	Receptor 1 de Glicoproteína de superfície celular CD200 (receptor de CD200 glicoproteína de superfície celular) (receptor 1 de glicoproteína de superfície celular OX2)	1-28	123	325	CD200R1 CD200R CRTR2 MOX2R OX2R UNQ2522/P RO6015	331, 539, 747, 955, 1163, 1371, 1579, 1787, 1995, 2203, 2411, 2619, 2827
207	P17301	ITA2	Integrina alfa-2 (membro B da família antígeno tipo CD49) (Receptor de colágeno) (glicoproteína Ia de membrana plaquetária) (GPIa) (subunidade alfa VLA-2) (Antígeno CD CD49b)	1-29	124	1181	ITGA2 CD49B	332, 540, 748, 956, 1164, 1372, 1580, 1788, 1996, 2204, 2412, 2620, 2828
208	P12821	ACE	Enzima de conversão de angiotensina (ACE) (EC 3,2,1.-) (EC 3,4,15,1) (Dipeptidil carboxipeptidase I) (quininase II) (Antígeno CD CD143) [Clivado em: Enzima de conversão de angiotensina, forma solúvel]	1-29	125	1306	ACE DCP DCP1	333, 541, 749, 957, 1165, 1373, 1581, 1789, 1997, 2205, 2413, 2621, 2829
209	Q14118	DAG1	Distroglicano (Glicoproteína associada a distrofina 1) [Clivado em: Alfa-distroglicano (Alfa-DG); Beta-distroglicano (Beta-DG)]	1-29	126	895	DAG1	334, 542, 750, 958, 1166, 1374, 1582, 1790, 1998, 2206, 2414, 2622, 2830

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
210	P05231	IL6	Interleucina-6 (IL-6) (Fator 2 estimulador de células B) (BSF-2) (fator de diferenciação de CTL) (CDF) (fator de crescimento de hibridoma) (Interferon beta-2) (IFN-beta-2)	1-29	127	212	IL6 IFNB2	335, 543, 751, 959, 1167, 1375, 1583, 1791, 1999, 2207, 2415, 2623, 2831
211	O00602	FCN1	Ficolina-1 (proteína 1 contendo domínio de colágeno/fibrinogênio) (Ficolina-A) (Ficolina-alfa) (M-ficolina)	1-29	128	326	FCN1 FCNM	336, 544, 752, 960, 1168, 1376, 1584, 1792, 2000, 2208, 2416, 2624, 2832
212	Q9Y6Q6	TNR11	Membro 11A da superfamília do receptor de fator de necrose tumoral (receptor do fator de diferenciação de osteoclastos) (ODFR) (ativador de receptor de NF-KB) (Antígeno CD CD265)	1-29	129	616	TNFRSF11 A RANK	337, 545, 753, 961, 1169, 1377, 1585, 1793, 2001, 2209, 2417, 2625, 2833
213	Q9ULI3	HEG1	Homólogo 1 de Proteína HEG	1-29	130	1381	HEG1 KIAA1237	338, 546, 754, 962, 1170, 1378, 1586, 1794, 2002, 2210, 2418, 2626, 2834
214	Q8NBP7	PCSK9	Proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (EC 3,4,21.-) (Convertase 1 regulada por apoptose neural) (NARC-1) (Proteína convertase 9) (PC9) (protease tipo PC9 Subtilisina/kexina)	1-30	131	692	PCSK9 NARC1 PSEC0052	339, 547, 755, 963, 1171, 1379, 1587, 1795, 2003, 2211, 2419, 2627, 2835
215	P02675	FIBB	Cadeia beta de fibrinogênio [Clivado em: Fibrinopeptídeo B; Cadeia beta de fibrinogênio]	1-30	132	491	FGB	340, 548, 756, 964, 1172, 1380, 1588, 1796, 2004, 2212, 2420, 2628, 2836

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
216	P06756	ITAV	Integrina alfa-V (subunidade alfa do receptor de vitronectina) (Antígeno CD CD51) [Clivado em: cadeia pesada de Integrina alfa-V; cadeia leve de Integrina alfa-V]	1-30	133	1048	ITGAV MSK8 VNRA	341, 549, 757, 965, 1173, 1381, 1589, 1797, 2005, 2213, 2421, 2629, 2837
217	O60609	GFRA3	Receptor alfa-3 da família GDNF (receptor alfa-3 de GDNF) (GDNFR-alfa-3) (GFR-alfa-3)	1-31	134	400	GFRA3 UNQ339/PR O538/PRO3 664	342, 550, 758, 966, 1174, 1382, 1590, 1798, 2006, 2214, 2422, 2630, 2838
218	P50895	BCAM	Molécula de adesão de células basais (antígeno Auberger B) (glicoproteína B-CAM de superfície celular) (antígeno F8/G253) (antígeno Lutheran) (glicoproteína de grupo sanguíneo Lutheran) (Antígeno CD CD239)	1-31	135	628	BCAM LU MSK19	343, 551, 759, 967, 1175, 1383, 1591, 1799, 2007, 2215, 2423, 2631, 2839
219	P28906	CD34	Antígeno CD34 de célula progenitora hematopoiética (Antígeno CD CD34)	1-31	136	385	CD34	344, 552, 760, 968, 1176, 1384, 1592, 1800, 2008, 2216, 2424, 2632, 2840
220	P08514	ITA2B	Integrina alfa-IIb (GPalfa IIb) (GPIIb) (Glicoproteína de membrana plaquetária IIb) (Antígeno CD CD41) [Clivado em: Integrina alfa-IIb cadeia pesada; Integrina alfa-IIb cadeia leve, forma 1; Integrina alfa-IIb cadeia leve, forma 2]	1-31	137	1039	ITGA2B GP2B ITGAB	345, 553, 761, 969, 1177, 1385, 1593, 1801, 2009, 2217, 2425, 2633, 2841

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
221	P00742	FA10	Fator de coagulação X (EC 3,4,21,6) (fator Stuart) (fator Stuart-Prower) [Clivado em: cadeia leve de Fator X; cadeia pesada de Fator X; cadeia pesada de fator Xa ativado]	1-31	138	488	F10	346, 554, 762, 970, 1178, 1386, 1594, 1802, 2010, 2218, 2426, 2634, 2842
222	P26006	ITA3	Integrina alfa-3 (membro C da família antígeno-like CD49) (FRP-2) (Galactoproteína B3) (GAPB3) (subunidade alfa VLA-3) (Antígeno CD CD49c) [Clivado em: cadeia pesada de Integrina alfa-3; cadeia leve de Integrina alfa-3]	1-32	139	1051	ITGA3 MSK18	347, 555, 763, 971, 1179, 1387, 1595, 1803, 2011, 2219, 2427, 2635, 2843
223	P13726	TF	Fator de tecido (TF) (Fator de coagulação III) (Tromboplastina) (Antígeno CD CD142)	1-32	140	295	F3	348, 556, 764, 972, 1180, 1388, 1596, 1804, 2012, 2220, 2428, 2636, 2844
224	P11912	CD79A	Cadeia de proteína alfa associada a complexo de receptor de antígeno de célula B (Ig-alfa) (Glicoproteína de membrana MB-1) (Proteína associada à imunoglobulina ligada por membrana) (Proteína associada à IgM de superfície) (Antígeno CD CD79a)	1-32	141	226	CD79A IGA MB1	349, 557, 765, 973, 1181, 1389, 1597, 1805, 2013, 2221, 2429, 2637, 2845
225	Q9H6X2	ANTR1	Receptor 1 de toxina Anthrax (Marcador de tumor endothelial 8)	1-32	142	564	ANTXR1 ATR TEM8	350, 558, 766, 974, 1182, 1390, 1598, 1806, 2014, 2222, 2430, 2638, 2846

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
226	Q8IWK6	AGRA3	Receptor A3 acoplado à proteína de adesão G (Receptor 125 acoplado à proteína G)	1-33	143	1321	ADGRA3 GPR125 UNQ556/PRO1113	351, 559, 767, 975, 1183, 1391, 1599, 1807, 2015, 2223, 2431, 2639, 2847
227	P58335	ANTR2	Receptor 2 de toxina Anthrax (proteína de gene 2 de morfogênese capilar) (CMG-2)	1-33	144	489	ANTXR2 CMG2	352, 560, 768, 976, 1184, 1392, 1600, 1808, 2016, 2224, 2432, 2640, 2848
228	P06731	CEAM5	Molécula 5 de adesão celular relacionada a antígeno carcinoembrionário (antígeno carcinoembrionário) (CEA) (Antígeno mecônio 100) (Antígeno CD CD66e)	1-34	145	702	CEACAM5 CEA	353, 561, 769, 977, 1185, 1393, 1601, 1809, 2017, 2225, 2433, 2641, 2849
229	P33681	CD80	Antígeno de ativação de linfócito T CD80 (Antígeno B7-1 de ativação) (BB1) (receptor B7.1 do contador de CTLA-4) (B7) (Antígeno CD CD80)	1-34	146	288	CD80 CD28LG CD28LG1 LAB7	354, 562, 770, 978, 1186, 1394, 1602, 1810, 2018, 2226, 2434, 2642, 2850
230	P38567	HYALP	Hialuronidase PH-20 (Hyal-PH20) (EC 3,2,1,35) (Hialuronoglucosaminidase PH-20) (molécula 1 de adesão de esperma) (proteína de superfície de esperma PH-20)	1-35	147	509	SPAM1 HYAL3 PH20	355, 563, 771, 979, 1187, 1395, 1603, 1811, 2019, 2227, 2435, 2643, 2851
231	P16410	CTLA4	Proteína 4 associada a linfócito T citotóxico (Antígeno 4 associado a linfócito T citotóxico) (CTLA-4) (Antígeno CD CD152)	1-35	148	223	CTLA4 CD152	356, 564, 772, 980, 1188, 1396, 1604, 1812, 2020, 2228, 2436, 2644, 2852

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
232	P15814	IGLL1	Polipeptídeo 1 tipo lambda de imunoglobulina (membro B da família antígeno tipo CD179) (Ig lambda-5) (polipeptídeo ômega de imunoglobulina) (proteína 14.1 relacionada à imunoglobulina) (Antígeno CD CD179b)	1-37	149	213	IGLL1 IGL1	357, 565, 773, 981, 1189, 1397, 1605, 1813, 2021, 2229, 2437, 2645, 2853
233	Q92956	TNR14	Membro 14 da superfamília do receptor de fator de necrose tumoral (mediador A de entrada do Herpes vírus) (mediador A de entrada do Herpesvírus) (HveA) (Receptor de fator de necrose tumoral tipo 2) (TR2) (Antígeno CD CD270)	1-38	150	283	TNFRSF14 HVEA HVEM UNQ329/PRO509	358, 566, 774, 982, 1190, 1398, 1606, 1814, 2022, 2230, 2438, 2646, 2854
234	Q86VB7	C163A	Proteína M130 tipo 1 rica em cisteína do receptor sequestrante (Receptor sequestrante de hemoglobina) (Antígeno CD CD163) [Clivado em: Soluble CD163 (sCD163)]	1-41	151	1156	CD163 M130	359, 567, 775, 983, 1191, 1399, 1607, 1815, 2023, 2231, 2439, 2647, 2855
235	P08648	ITA5	Integrina alfa-5 (Membro E da família antígeno tipo CD49) (subunidade alfa do receptor de Fibronectina) (Integrina alfa-F) (VLA-5) (Antígeno CD CD49e) [Clivado em: cadeia pesada de Integrina alfa-5; cadeia leve de Integrina alfa-5]	1-41	152	1049	ITGA5 FNRA	360, 568, 776, 984, 1192, 1400, 1608, 1816, 2024, 2232, 2440, 2648, 2856

#	Identificador UniProt	Nome Curto	Nomes das proteínas	Posição do aminoácido	SEQ ID NO (AA)	Compr. Total	Nomes dos Genes	SEQ ID NO: sequência de ácido nucleico otimizada e wt
236	P16109	LYAM3	P-selectina (membro P da família antígeno tipo CD62) (Proteína da membrana granular 140) (GMP-140) (Molécula de adesão de células endoteliais de leucócitos 3) (LECAM3) (Proteína da membrana externa granular dependente de ativação plaquetária) (PADGEM) (Antígeno CD CD62P)	1-41	153	830	SELP GMRP GRMP	361, 569, 777, 985, 1193, 1401, 1609, 1817, 2025, 2233, 2441, 2649, 2857
237	O75326	SEM7A	Semaforina-7A (CDw108) (Antígeno de grupo sanguíneo JMH) (grupo Ag de sangue humano John-Milton-Hargen) (Semaforina-K1) (Sema K1) (Semaforina-L) (Sema L) (Antígeno CD CD108)	1-44	154	666	SEMA7A CD108 SE-MAL	362, 570, 778, 986, 1194, 1402, 1610, 1818, 2026, 2234, 2442, 2650, 2858
238	Q8N2Q7	NLGN1	Neurologina-1	1-45	155	840	NLGN1 KIAA1070	363, 571, 779, 987, 1195, 1403, 1611, 1819, 2027, 2235, 2443, 2651, 2859
239	Q86UN3	R4RL2	Receptor tipo 2 de reticulon-4 (receptor tipo 3 Nogo) (homólogo 1 do receptor Nogo-66) (proteína 2 relacionada a receptor Nogo-66) (NgR2)	1-46	156	420	RTN4RL2 NGRH1 NGRL3	364, 572, 780, 988, 1196, 1404, 1612, 1820, 2028, 2236, 2444, 2652, 2860

[00132] Por conseguinte, em modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação uma sequência de aminoácido compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido, conforme definido por qualquer uma das SEQ ID NOs: 1 – 156, 76948 - 76951, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

[00133] Por conseguinte, em modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender, em sua pelo menos uma região de codificação, uma sequência de ácido nucleico compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico, conforme definido por qualquer uma das SEQ ID NOs: 209 - 364, 417 – 572, 625 – 780, 833 – 988, 1041 – 1196, 1249 – 1404, 1457 – 1612, 1665 – 1820, 1873 – 2028, 2081 – 2236, 2289 – 2444, 2497 – 2652, 2705 – 2860, 76952 - 77003 ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ain-

da mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma dessas sequências.

Ligante (L)

[00134] De acordo com modalidades preferidas, a pelo menos uma região de codificação de molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a invenção, ainda codifica e. pelo menos um ligante.

[00135] O termo "ligante" preferencialmente se refere a ligantes de peptídeo, isto é, tipicamente curtos (isto é, compreendendo 1-150 aminoácidos, preferencialmente 1-50 aminoácidos, mais preferencialmente 1 a 20 aminoácidos), sequências de aminoácido lineares conectando ou ligante duas sequências de polipeptídeo. Ligantes de acordo com a invenção podem ser derivados de qualquer proteína de origem humana, animal, vegetal, bacteriana ou viral. Ligantes de acordo com a invenção podem ser ligantes de ocorrência natural ou artificiais (isto é, sintéticos ou de ocorrência não natural). Preferencialmente, o(s) ligante(s) é/são não imunogênico(s), isto é, não desencadeiam uma resposta imune. Os ligantes podem ser empregados para conectar ou ligar pelo menos dois componentes da proteína de fusão antigênica codificada pela molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção. A região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a invenção, pode codificar pelo menos um ligante, ou uma pluralidade de pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 ligantes idênticos ou diferentes, conforme descrito neste documento. No caso de uma pluralidade de ligantes ser codificada pela molécula de ácido nucleico artificial, é particularmente preferido que os ligantes difiram em sua sequência de aminoácido e/ou sequência de ácido nucleico codificando os respectivos ligantes.

[00136] Ligantes de peptídeo de interesse são de forma geral conhecidos na técnica e podem ser classificados em três tipos: ligantes

flexíveis, ligantes rígidos e ligantes cliváveis. Os ligantes flexíveis são geralmente aplicados quando as sequências de polipeptídeo unidas requerem um determinado grau de movimento ou interação. Eles são, de forma geral, ricos em aminoácidos pequenos, não polares (por exemplo, Gly) ou polares (por exemplo, Ser ou Thr) para prover boa flexibilidade e solubilidade, e suportar a mobilidade das sequências de polipeptídeo conectadas. Sequências de braço de ligante flexível exemplificativas tipicamente contêm cerca de 4 a cerca de 10 resíduos de glicina. A incorporação de Ser ou Thr pode manter a estabilidade do ligante em soluções aquosas formando ligações hidrogênio com moléculas de água, e portanto, reduz interações desfavoráveis entre o ligante e as porções de proteína.

[00137] Os ligantes flexíveis mais comumente usados têm sequências que consistem principalmente em extensões de resíduos Gly e Ser (ligante "GS"). Um exemplo do ligante flexível mais amplamente usado tem a sequência de (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_n. Ajustando o número de cópia "n", o comprimento deste ligante GS pode ser otimizado para alcançar separação adequada dos domínios de proteína, ou para manter interações interdomínio necessárias. À parte de ligantes GS, muitos outros ligantes flexíveis são conhecidos na técnica. Esses ligantes flexíveis são também ricos em aminoácidos pequenos ou polares, tais como Gly e Ser, mas podem conter aminoácidos adicionais, tais como Thr e Ala, para manter a flexibilidade, bem como aminoácidos polares, tais como Lys e Glu, para melhorar a solubilidade. Ligantes rígidos podem ser empregados para assegurar a separação das sequências de polipeptídeo unidas e reduzir a interferência ou impedimento estérico. Ligantes cliváveis, por outro lado, podem ser introduzidos para liberar domínios funcionais livres *in vivo*. Por exemplo, os ligantes cliváveis podem ser Arg-Arg ou Lys-Lys que são sensíveis à clivagem com uma enzima, tal como catepsina ou tripsina. Chen et al. Adv Drug Deliv

Rev. 2013 Oct 15; 65(10): 1357-1369 analisa os ligantes de peptídeo mais comumente usados e suas aplicações, e é incorporado neste documento por referência em sua totalidade. Ligantes de interesse no contexto da presente invenção são *inter alia* divulgados no WO 2002/014478, WO 2001/008636, WO 2013/171505, WO 2008/017517 e WO 1997/047648, que são também incorporados por referência em sua totalidade.

[00138] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos um ligante, que é preferencialmente um ligante não imunogênico, opcionalmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido selecionada de: SGGSGGSGG, RR, LL, GGGGSGGGGT, GGGGSGGGG, GPSL, GSTVAAPS, TVAAPSGS, GSTVAAPSGS, GGGGS, TVAAPS, GS, PAS, PAVPPP, TVSDVP, TGLDSP, HYGAEALERAG, AAY, AAAA, G, SG, GGS, GSG, SGG, GGG, GGGS, SGGG, GGGGSGS, GGGGS GGS, GGGGSGGGGS, GGGGSGGGGSGGGGS, AKTTPKLEE-GEFSEAR, AKTTPKLEEGEFSEARV, AKTTPKLGG, SAKTTPKLGG, AKTTPKLEEGEFSEARV, SAKTTP, SAKTTPKLGG, RADAAP, RADAAPTVS, RADAAAAGGPGS, RADAAAAGGGGS, SAKTTP, SAKTTPKLGG, SAKTTPKLEEGEFSEARV, ADAAP, ADAAPTVSIFPP, TVAAP, TVAAPSVFIFPP, QPKAAP, QPKAAPSVTLFPP, AKTTPP, AKTTPPSVTPLAP, AKTTAP, AKTTAPSVYPLAP, ASTKGP, ASTKGPSVFPLAP, GENKVEYAPALMALS, GPAKELTPLKEAKVS e GHEAA-AVMQVQYPAS.

[00139] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos um ligante, que é preferencialmente um ligante não imunogênico, opcionalmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de

acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 2937, 76400-76418, 77018- 77058.

[00140] Por conseguinte, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção preferencialmente compreende, em sua pelo menos uma região de codificação, uma sequência de ácido nucleico compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 2936, 76494, 76569, 76475-76493, 76550-76568, 77059-77061 ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) da mesma, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma das referidas sequências.

Epítomos T Auxiliares (TH)

[00141] A pelo menos uma região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode preferencialmente ainda codificar f. pelo menos um epítopo auxiliar T.

[00142] De acordo com modalidades preferidas, a sequência de ácido nucleico codificando o referido pelo menos um epítopo auxiliar T pode ser fundida (em quadro) a uma sequência de ácido nucleico codificando a pelo menos uma sequência de aminoácido derivada de IRS- T_{epm} ou o pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico. Portanto, a expressão da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode preferencialmente resultar em uma proteína de fusão compreendendo o pelo menos um epítopo auxiliar T unido (opcionalmente através de ligantes de peptídeo apropriados) à referida

sequência de aminoácido derivada de $IRST_{epm}$ e/ou o referido peptídeo ou proteína antigênico. A proteína de fusão antigênica expressa é processada e seus fragmentos (incluindo o epítomos auxiliares T) são carregados em moléculas MHC, onde são apresentados a e reconhecidos por células T específicas de antígeno.

[00143] A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a invenção, pode codificar em sua pelo menos uma região de codificação um ou uma pluralidade de dois ou mais epítomos auxiliares T. De forma geral, a presente invenção visa a combinação de qualquer um dos epítomos auxiliares T descritos neste documento com qualquer um dos peptídeos ou proteínas antigênicos, qualquer uma das sequências de aminoácido adicionais derivadas de $IRST_{epm}$, qualquer um dos ligantes, e qualquer um dos peptídeos sinal, em qualquer ordem adequada, nas proteínas de fusão antigênicas codificadas pela moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, da invenção.

[00144] O termo "epítomo auxiliar T" refere-se a um determinante antigênico capaz de ligação a moléculas MHC, preferencialmente moléculas MHC classe II, assim sendo reconhecidos por células auxiliares T CD4+ (Th). Preferencialmente, tais epítomos auxiliares T induzem ou aumentam a ativação, a diferenciação e/ou a proliferação de células Th CD4+ (geralmente referidas como "respostas de células Th CD4+"). Células Th CD4+ ativadas podem preferencialmente (1) (direta ou indiretamente) induzir ou aumentar a diferenciação e/ou proliferação de linfócito T citotóxico (CTL) ("respostas CTL"), e/ou (2) (direta ou indiretamente) induzir ou aumentar a diferenciação e/ou proliferação de células plasmáticas de produção de anticorpos ("respostas de célula B"). Neste sentido, "direta ou indiretamente" significa que células Th CD4+ ativadas podem induzir ou aumentar as respectivas respostas imunes seja por interação direta com células alvo ou precursores das mesmas (por exemplo, células B) ou indiretamente por interação com

outras células (por exemplo, células dendríticas) que, por sua vez, interagem diretamente com células alvo ou precursores das mesmas (por exemplo, células T CD8+ sem tratamento prévio (naïve))).

[00145] Dessa forma, epítopos auxiliares T podem vantajosamente ser usados para induzir ou aumentar as respostas de célula Th CD4+, respostas CTL (preferencialmente incluindo elevada imunidade mediada por célula e, por exemplo, melhores respostas imunes antitumorais ou antivirais) e/ou para induzir ou aumentar respostas de célula B (preferencialmente incluindo elevada produção de anticorpos e, por exemplo, melhores respostas imunes antibacterianas) para o peptídeo ou proteína antigênico codificado pela molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção.

[00146] Epítopos auxiliares T, de acordo com a invenção, podem ser derivados de qualquer proteína de origem humana, animal, vegetal, bacteriana ou viral. Epítopos auxiliares T, de acordo com a invenção, podem ser epítopos de ocorrência natural ou artificial (isto é, sintéticos ou de ocorrência não natural). Pode ser preferido empregar epítopos de células auxiliares T genéricos, isto é, epítopos auxiliares T promíscuos ou permissivos (genéricos), que são capazes de interagir com a maioria dos haplótipos de MHC classe II, e, portanto, preferencialmente induzindo ou aumentam as respostas de células T_h, respostas CTL ou respostas de células B na maioria das populações humanas ou de outros mamíferos.

[00147] No contexto da presente invenção, epítopos auxiliares T preferidos incluem os epítopos auxiliares T divulgados no WO 2001/062284, WO 2010/023247, WO 2004/058297, WO 2004/000873 e WO 2006/113792.

[00148] Epítopos de células auxiliares T particularmente preferidos no contexto da presente invenção incluem epítopos auxiliares T de ocorrência natural ou artificial derivados de PADRE; vírus da hepatite

C (Core); vírus da hepatite C (E1); vírus da hepatite C (E2); vírus da hepatite C (NS2); vírus da hepatite C (NS3); vírus da hepatite C (NS4); vírus da hepatite C (NS4a); vírus da hepatite C (NS4b); vírus da hepatite C (NS5a); vírus da hepatite C (NS5b); Influenza A; vírus do sarampo (proteína F); vírus da cinomose canina (proteína de fusão); mucina-1; vírus da febre aftosa (VP3); vírus da febre aftosa; *Clostridium tetani*; vírus da imunodeficiência humana 1 (proteína gp120); vírus da imunodeficiência humana 1 (proteína gag); vírus da imunodeficiência humana 1 (glicoproteína de envelope); toxoide tetânico; vírus do papiloma humano 16 (E17); toxoide da difteria; *P. falciparum* (CS) ou um fragmento funcional, variante ou derivado dos mesmos.

[00149] "PADRE" (peptídeos de epítipo pan DR), conforme descrito em WO 95/07707 e em Alexander J et al., 1994, Immunity 1: 751-761, com ou sem portar D-aminoácidos nos C- e N-terminais, são epítipos auxiliares T preferidos no contexto da presente invenção.

[00150] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção codifica, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos um epítipo auxiliar T compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 3083 – 3294, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma das referidas sequências.

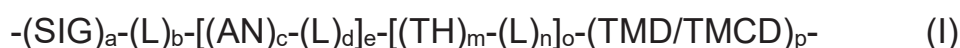
[00151] Por conseguinte, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção preferencialmente compreende, em sua pelo menos uma região de codificação, uma sequência de ácido nucleico compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 3295 – 3506, 3507 – 3718, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma das referidas sequências.

Proteínas de Fusão Antigênicas

[00152] Como indicado acima, as moléculas de ácido nucleico artificiais, preferencialmente RNAs, da invenção podem codificar, em sua pelo menos uma região de codificação, pelo menos uma proteína de fusão antigênica como definido neste documento. A referida proteína de fusão antigênica pode preferencialmente ser expressa (em particular, traduzida) no citoplasma de células hospedeiras receptoras, processada em fragmentos e carregada em moléculas MHC classe I e, preferencialmente, também MHC classe II. Os diferentes componentes da proteína de fusão antigênica preferencialmente desempenham, cada um, um papel funcional diferente. A apresentação de antígenos/epítopos tipicamente requer a degradação da proteína de fusão antigênica no compartimento lisossômico endossômico. A sequência de aminoácidos adicional derivada de IRST_{epm} (em particular, domínios TM e, opcionalmente, CD) preferencialmente direciona o tráfego dos peptí-

deos ou proteínas antigênicos fundidos à membrana plasmática, e por reciclagem para os compartimentos de processamento MHC desejados, onde eles são degradados e carregados em MHC classe I e, em particular, também as moléculas de MHC classe II para apresentação a células T específicas de antígeno. Epítomos auxiliares T preferencialmente aumentam a resposta de célula T auxiliar. Sem desejar estar vinculado a uma teoria específica, acredita-se que o auxílio da célula T CD4⁺ seja fundamental para a indução eficaz de respostas CTL e imunidade antitumoral. Preferencialmente, o projeto exclusivo das moléculas de ácido nucleico artificiais da invenção, de preferência, RNAs, fornece apresentação simultânea de MHC I e MHC II, e alcança as respostas de células T CD4⁺ e CD8⁺, resultando em respostas imunes gerais elevadas e um efeito terapêutico/profilático aprimorado.

[00153] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção compreende pelo menos uma região de codificação da seguinte Fórmula (I), preferencialmente na direção 5'→3':



em que

"SIG" codifica um peptídeo sinal, preferencialmente como definido neste documento,

"L" codifica uma sequência de ligante, preferencialmente como definido neste documento,

"AN" codifica, cada um independentemente, um peptídeo ou proteína antigênico, preferencialmente como definido neste documento,

"TH" codifica um epítipo auxiliar T, preferencialmente como definido neste documento,

"TMD/TMCD" codifica uma sequência de aminoácido derivada de uma proteína de transdução de sinal de resposta imune loca-

lizada na membrana plasmática externa, preferencialmente um domínio transmembranar, preferencialmente como definido neste documento, e opcionalmente um domínio citoplasmático,

b, d, m, n, o é, cada um independentemente, um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10,

a, c, e, p é, cada um independentemente, um número inteiro selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.

[00154] Preferencialmente, a, e, e p pode ser 1 -isto é, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção codificada em sua pelo menos uma região de codificação um peptídeo sinal, como definido neste documento, conectado (opcionalmente através de um peptídeo ligante adequado como definido neste documento) a um peptídeo ou proteína antigênico como definido neste documento, que é (opcionalmente através de um peptídeo ligante adequado como definido neste documento) conectado a um domínio transmembranar derivado de $IRST_{epm}$ (opcionalmente conectado a domínio citoplasmático) como definido neste documento. Mais preferencialmente, a b, c, d, e, m, n, o e p podem, cada um, ser 1, isto é, a região de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção codifica um de cada um dos componentes descritos neste documento. Os componentes individuais da proteína de fusão antigênica (SIG, L, AN, TH, TMD/TMCD) podem ser dispostos (e, assim, codificados) em qualquer ordem adequada.

RNAs

[00155] A molécula de ácido nucleico artificial da invenção pode preferencialmente ser um RNA. Será compreendido que o termo "RNA" refere-se a moléculas de ácido ribonucleico caracterizados pela sucessão específica de seus nucleotídeos unidos para formar as referidas moléculas (isto é, sua sequência de RNA). O termo "RNA" pode, assim, ser usado para se referir a moléculas de RNA ou sequências de

RNA, como será prontamente compreendido pela pessoa versada no respectivo contexto. Por exemplo, o termo "RNA", como usado no contexto da invenção, preferencialmente refere-se a uma molécula de RNA (a referida molécula sendo caracterizada, *inter alia*, por sua sequência de RNA particular). O termo "RNA" no contexto de modificações de sequência será entendido por se relacionar a sequências de RNA modificadas, mas tipicamente também inclui as moléculas de RNA resultantes (que são modificadas com relação à sua sequência de RNA).

[00156] Em modalidades preferidas, o RNA pode ser um mRNA, um RNA viral ou um RNA de replicon, preferencialmente um mRNA.

[00157] Em modalidades, o RNA artificial é um RNA circular. Como usado neste documento, "RNA circular" ou "circRNA" deve ser considerado um polinucleotídeo circular que pode codificar pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico como definido neste documento. Por exemplo, o referido RNA circular pode compreender pelo menos uma sequência de codificação que codifica pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico derivado de LASV ou um fragmento ou variante do mesmo. Além disso, o referido circRNA pode compreender pelo menos uma 3'-UTR e/ou 5'-UTR, como definido neste documento. A produção de circRNAs pode ser realizada usando vários métodos providos na técnica. Por exemplo, a US6210931 ensina um método de síntese de circRNAs pela inserção de fragmentos de DNA em um plasmídeo contendo sequências com capacidade de clivagem espontânea e autocircularização. A US5773244 ensina a produzir circRNAs fazendo um constructo de DNA codificando uma ribozima RNA ciclase, expressando o constructo de DNA como RNA e, em seguida, permitindo que o RNA se autodivida, o que produz um circRNA livre de íntrons *in vitro*. O WO1992/001813 ensina um processo de fabricação de ácidos nucleicos circulares de cadeia única sintetizando um polinucleotídeo line-

ar, combinando o nucleotídeo linear com um oligonucleotídeo de ligação complementar sob condições de hibridação e ligante o polinucleotídeo linear. O versado na técnica também pode usar os métodos fornecidos nos documentos WO2015/034925 ou WO2016/011222 para produzir RNA circular. Por conseguinte, os métodos para a produção de RNA circular, conforme provido nos documentos US6210931, US5773244, WO1992/001813, WO2015/034925 e WO2016/011222, podem ser usados adequadamente para gerar o RNA artificial, isto é, o circRNA da invenção.

[00158] Em modalidades, o RNA artificial é um RNA de replicon. O termo "RNA de replicon" será reconhecido e compreendido pela pessoa versada na técnica e destina-se, por exemplo, a ser um RNA artificial de autorreplicação otimizado. Esses constructos podem incluir elementos de replicação (replicase) derivados, por exemplo, de alfavírus e a substituição das proteínas de vírus estruturais com o ácido nucleico artificial de interesse. Alternativamente, a replicase pode ser fornecida em um constructo de ácido nucleico independente, compreendendo uma sequência de replicase derivada, por exemplo, de vírus da floresta Semliki (SFV), vírus Sindbis (SIN), vírus da encefalite equina venezuelana (VEE), vírus Ross-River (RRV), ou outros vírus pertencentes à família dos alfavírus. A jusante da replicase pode estar um promotor subgenômico que controla a replicação do RNA artificial do primeiro aspecto.

[00159] Em modalidades particularmente preferidas, o ácido nucleico artificial da presente invenção é um RNA, mais preferencialmente, um mRNA.

[00160] O termo "mRNA" (abreviação de "RNA mensageiro") será reconhecido e compreendido pelo versado na técnica, por exemplo, e se destina a ser uma molécula de ácido ribonucleico, isto é, um polímero constituído por nucleotídeos. Esses nucleotídeos são geralmente

conectados uns aos outros ao longo do chamado esqueleto. O esqueleto é formado por ligações fosfodiéster entre o açúcar, isto é, ribose, de um primeiro e uma porção fosfato de um segundo monômero adjacente. A sucessão específica dos monômeros é denominada sequência de RNA. O mRNA geralmente provê a sequência de codificação que é traduzida em uma sequência de aminoácido de um determinado peptídeo ou proteína. Tipicamente, um mRNA compreende uma estrutura cap 5', elementos UTR e uma sequência de 3' poli(A).

[00161] O RNA artificial, preferencialmente o mRNA da invenção, pode ser preparado usando qualquer método conhecido na técnica, incluindo síntese química, tal como, por exemplo, síntese de RNA de fase sólida, bem como métodos *in vitro*, tais como reações de transcrição de RNA *in vitro*.

[00162] Em uma modalidade preferida, o RNA artificial, preferencialmente o mRNA, é obtido por transcrição de RNA *in vitro*.

[00163] Por conseguinte, o RNA da invenção é um RNA transcrito *in vitro*, preferencialmente um mRNA transcrito *in vitro*.

RNAs mono-, bi- ou multicistrônicos

[00164] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, pode ser mono-, bi- ou multicistrônica, preferencialmente como definido neste documento.

[00165] Os RNAs "bi ou multicistrônicos" tipicamente compreendem dois (bicistrônico) ou mais (multicistrônico) quadros de leitura abertos (ORF). Um "quadro de leitura aberto" é uma sequência de códons que é traduzível em um peptídeo ou proteína.

[00166] Os ORFs em uma molécula de ácido nucleico artificial bi- ou multicistrônica podem ser idênticas ou diferentes entre si. ORFs "idênticos" compartilham um % de identidade de sequência de 100%, e codificam proteínas de fusão antigênicas idênticas, ao passo que ORFs "diferentes" compartilham um % de identidade de sequência in-

ferior a 100%, tal como 99% ou menos, 90% ou menos, 80% ou menos, 70% ou menos, 60% ou menos, 50% ou menos, 40% ou menos, 30% ou menos, 20% ou menos, 10% ou menos, 5% ou menos ou 2% ou menos, e codificam proteína de fusão antigênicas idênticas (devido à degeneração do código genético) ou diferentes.

[00167] Pode ser preferido que moléculas de ácido nucleico artificial "bi- ou multicistrônicas", preferencialmente RNAs, codifiquem diferentes proteínas de fusão antigênicas. Por exemplo, moléculas de ácido nucleico artificial bi- ou multicistrônicas, de preferência RNAs, podem, cada uma, codificar, por exemplo, pelo menos dois, três, quatro, cinco, seis ou mais proteínas de fusão antigênicas (preferencialmente diferentes), como no presente documento.

[00168] Os ORFs em uma molécula de ácido nucleico artificial bi- ou multicistrônica, preferencialmente RNA, codificando duas ou mais proteínas de fusão antigênicas (idênticas ou diferentes), como definido neste documento, podem ser separados por menos uma sequência de IRES (sítio interno de entrada ribossômica). O termo "IRES" (sítio interno de entrada ribossômica) refere-se a uma sequência de RNA que permite o início da tradução. Um IRES pode funcionar como um único sítio de ligação ribossômica, mas também pode servir para prover uma molécula de ácido nucleico artificial bi- ou ainda multicistrônico, preferencialmente RNA, como definido acima, que codifica várias proteínas de fusão antigênicas (idênticas ou diferentes), que são traduzidas pelos ribossomos independentemente um do outro.

[00169] Exemplos de sequências IRES, que podem ser usadas de acordo com a invenção, são os derivados de picornavírus (por exemplo, FMDV), pestivírus (CFFV), poliovírus (PV), vírus da encefalomiocardite (ECMV), vírus da febre aftosa (FMDV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da peste suína clássica (CSFV), vírus do leucoma de camundongo (MLV), vírus da imunodeficiência símia (SIV) ou vírus da

paralisia do grilo (CrPV).

[00170] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, compreende um comprimento de cerca de 50 a cerca de 20000, ou 100 a cerca de 20000 nucleotídeos, preferencialmente de cerca de 250 a cerca de 20000 nucleotídeos, mais preferencialmente, de cerca de 500 a cerca de 10000, ainda mais preferencialmente, de cerca de 500 a cerca de 5000.

[00171] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode ainda ser de filamento simples ou de filamento duplo. Quando provida como um RNA de filamento duplo, a molécula de ácido nucleico artificial preferencialmente compreende um filamento sentido e um antissentido correspondente.

Modificações de Ácido Nucleico

[00172] As moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, da invenção, podem ser providas na forma de modificados ácidos nucleicos. As modificações de ácido nucleico adequadas consideradas no contexto da presente invenção são descritas abaixo.

[00173] Preferencialmente, a pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA (sequência) da invenção, é modificada como definido neste documento. Uma "modificação", conforme definido neste documento, preferencialmente leva a uma estabilização da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA. Mais preferencialmente, a invenção assim provê uma molécula de ácido nucleico artificial "estabilizada", preferencialmente RNA.

[00174] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode assim ser provida como uma molécula de ácido nucleico artificial "estabilizada", preferencialmente RNA, em particular, mRNA, isto é, que é essencialmente resistente a degradação *in vivo* (por exemplo, por uma exo- ou endonu-

clease).

[00175] Essa estabilização pode ser alcançada, por exemplo, por um esqueleto de fosfato modificado da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA. Uma modificação do esqueleto em conexão com a presente invenção é uma modificação em que os fosfatos do esqueleto dos nucleotídeos contidos na molécula de molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, são quimicamente modificados. Os nucleotídeos que podem ser preferencialmente usados nessa conexão contêm, por exemplo, um esqueleto de fosfato modificado por fosforotioato, preferencialmente pelo menos um dos fosfato-oxigênio contidos no esqueleto de fosfato sendo substituído por um átomo de enxofre. A molécula estabilizada de ácido nucleico artificial estabilizada, preferencialmente RNAs, pode ainda incluir, por exemplo: análogos de fosfato não iônicos, tais como, por exemplo, alquil e aril fosfonatos, em que o fosfonato-oxigênio carregado é substituído por um grupo alquil ou aril, ou fosfodiésteres e alquilfosfotriésteres, em que o resíduo de oxigênio carregado está presente na forma alquilada. Tais modificações de esqueleto incluem, tipicamente, sem implicar qualquer limitação, as modificações do grupo que consiste em metilfosfonatos, fosforamidatos e fosforotioatos (por exemplo, citidina-5'-O-(1-tiofosfato)).

[00176] A seguir, modificações específicas são descritas, que são preferencialmente capazes de "estabilizar" a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção.

Modificações Químicas

[00177] O termo "modificação", como usado neste documento, pode se referir a modificações químicas compreendendo modificações de esqueleto, bem como modificações de açúcar ou modificações de base.

[00178] Neste contexto, uma molécula de ácido nucleico artificial

"modificada", preferencialmente RNA, pode conter análogos/modificações de nucleotídeo (nucleotídeos ou nucleosídeos modificados), por exemplo, modificações de esqueleto, modificações de açúcar ou modificações de base.

[00179] Uma modificação de esqueleto em conexão com a presente invenção é uma modificação em que fosfatos do esqueleto dos nucleotídeos contidos na referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA neste documento, são quimicamente modificados. Uma modificação de açúcar em conexão com a presente invenção é uma modificação química do açúcar dos nucleotídeos da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA. Além disso, uma modificação de base em conexão com a presente invenção é uma modificação química da porção de base dos nucleotídeos da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA. Neste contexto, os análogos de nucleotídeo ou as modificações são preferencialmente selecionados de análogos de nucleotídeo, que são aplicáveis à transcrição e/ou tradução.

Modificações de Açúcar:

[00180] Ácidos nucleicos (quimicamente) modificados, em particular, moléculas de ácido nucleico artificial de acordo com a invenção, podem compreender modificações de açúcar, isto é, nucleosídeos/nucleotídeos que são modificados em sua porção de açúcar.

[00181] Por exemplo, o grupo 2' hidroxil (OH) pode ser modificado ou substituído por um número de diferentes substituintes "oxi" ou "desóxi". Exemplos de modificações do grupo "oxi"-2'-hidroxil incluem, mas sem limitação, alcóxi ou arilóxi (-OR, por exemplo, R = H, alquil, cicloalquil, aril, aralquil, heteroaril ou açúcar); polietilenoglicóis (PEG), -O(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂OR; ácidos nucleicos "bloqueados" (LNA), em que o 2' hidroxil é conectado, por exemplo, por uma ponte metileno, ao 4' carbono do mesmo açúcar ribose; e grupos amino (-O-amino, em

que o grupo amino, por exemplo, NRR, pode ser alquilamino, dialquilamino, heterociclil, arilamino, diarilamino, heteroarilamino ou diheteroaril amino, etileno diamina, poliamino) ou aminoalcóxi.

[00182] Modificações "desóxi" incluem hidrogênio, amino (por exemplo, NH_2 ; alquilamino, dialquilamino, heterociclil, arilamino, diaril amino, heteroaril amino, diheteroaril amino ou aminoácido); ou o grupo amino pode ser ligado ao açúcar através de um ligante, em que o ligante compreende um ou mais dos átomos C, N e O.

[00183] O grupo açúcar também pode conter um ou mais carbonos que possuem a configuração estereoquímica oposta à do carbono correspondente em ribose. Dessa forma, uma molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, pode incluir nucleotídeos contendo, por exemplo, arabinose como açúcar.

Modificações de Esqueleto:

[00184] Ácidos nucleicos (quimicamente) modificados, em particular, moléculas de ácido nucleico artificial, de acordo com a invenção, podem compreender modificações de esqueleto, isto é, nucleosídeos/nucleotídeos que são modificados em seu esqueleto de fosfato.

[00185] Os grupos fosfato do esqueleto podem ser modificados substituindo um ou mais átomos de oxigênio por um substituinte diferente. Além disso, os nucleosídeos e nucleotídeos modificados podem incluir a substituição completa de uma porção fosfato não modificado por um fosfato modificado conforme descrito neste documento.

[00186] Exemplos de grupos fosfato modificados incluem, mas sem limitação, fosforotioato, fosforosselenatos, borano fosfatos, ésteres de borano fosfato, fosfonatos de hidrogênio, fosforoamidatos, alquil ou aril fosfonatos e fosfotriésteres. Os fosforoditioatos têm ambos os oxigênios de não ligação substituídos por enxofre. O ligante fosfato também pode ser modificado pela substituição de um oxigênio de ligação com nitrogênio (fosforoamidatos em ponte), enxofre (fosforotioatos em pon-

te) e carbono (metileno-fosfonatos em ponte).

Modificações de Base:

[00187] Ácidos nucleicos (quimicamente) modificados, em particular, moléculas de ácido nucleico artificial de acordo com a invenção, podem compreender modificações de (nucleo-)base, isto é, nucleosídeos/nucleotídeos que são modificados em sua porção nucleobase.

[00188] Exemplos de nucleobases encontradas no RNA incluem, mas sem limitação, adenina, guanina, citosina e uracil. Por exemplo, os nucleosídeos e nucleotídeos descritos neste documento podem ser quimicamente modificados na face de sulco principal. Em algumas modalidades, as modificações químicas de sulco principal podem incluir um grupo amino, um grupo tiol, um grupo alquil ou um grupo halo.

[00189] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender nucleosídeos modificados selecionados de 2-amino-6-cloropurinarribosídeo-5'-trifosfato, 2-Aminopurina-ribosídeo-5'-trifosfato; 2-aminoadenosina-5'-trifosfato, 2'-Amino-2'-desoxicitidina-trifosfato, 2-tiocitidina-5'-trifosfato, 2-tiouridina-5'-trifosfato, 2'-Fluorotimidina-5'-trifosfato, 2'-O-Metil-inosina-5'-trifosfato 4-tiouridina-5'-trifosfato, 5-aminoalilcitidina-5'-trifosfato, 5-aminoaliluridina-5'-trifosfato, 5-bromocitidina-5'-trifosfato, 5-bromouridina-5'-trifosfato, 5-Bromo-2'-desoxicitidina-5'-trifosfato, 5-Bromo-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato, 5-iodocitidina-5'-trifosfato, 5-Iodo-2'-desoxicitidina-5'-trifosfato, 5-iodouridina-5'-trifosfato, 5-Iodo-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato, 5-metilcitidina-5'-trifosfato, 5-metiluridina-5'-trifosfato, 5-Propinil-2'-desoxicitidina-5'-trifosfato, 5-Propinil-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato, 6-azacitidina-5'-trifosfato, 6-azauridina-5'-trifosfato, 6-cloropurinarribosídeo-5'-trifosfato, 7-dezaadenosina-5'-trifosfato, 7-deazaguanosina-5'-trifosfato, 8-azaadenosina-5'-trifosfato, 8-azidoadenosina-5'-trifosfato, benzimidazol-ribosídeo-5'-trifosfato, N1-metiladenosina-5'-trifosfato, N1-metilguanosina-5'-trifosfato, N6-metiladenosina-5'-trifosfato, O6-metilguanosina

-5'-trifosfato, pseudouridina-5'-trifosfato, ou puromicina-5'-trifosfato, xantosina-5'-trifosfato. Preferência particular é dada a nucleotídeos para modificações de base selecionadas do grupo de nucleotídeos modificados por base consistindo em 5-metilcitidina-5'-trifosfato, 7-deazaguanosina-5'-trifosfato, 5-bromocitidina-5'-trifosfato, e pseudouridina-5'-trifosfato, ou combinações dos mesmos.

[00190] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender nucleosídeos modificados selecionados de ribonucleosídeo de piridin-4-ona, 5-aza-uridina, 2-tio-5-aza-uridina, 2-tiouridina, 4-tio-pseudouridina, 2-tio-pseudouridina, 5-hidroxiuridina, 3-metiluridina, 5-carboximetil-uridina, 1-carboximetil-pseudouridina, 5-propinil-uridina, 1-propinil-pseudouridina, 5-taurinometiluridina, 1-taurinometil-pseudouridina, 5-taurinometil-2-tio-uridina, 1-taurinometil-4-tio-uridina, 5-metil-uridina, 1-metil-pseudouridina, 4-tio-1-metil-pseudouridina, 2-tio-1-metil-pseudouridina, 1-metil-1-deaza-pseudouridina, 2-tio-1-metil-1-deaza-pseudouridina, di-hidrouridina, di-hidropseudouridina, 2-tio-di-hidrouridina, 2-tio-di-hidropseudouridina, 2-metoxiuridina, 2-metóxi-4-tio-uridina, 4-metóxi-pseudouridina, e 4-metóxi-2-tio-pseudouridina, ou combinações dos mesmos.

[00191] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender nucleosídeos modificados selecionados de 5-aza-citidina, pseudoisocitidina, 3-metil-citidina, N4-acetilcitidina, 5-formilcitidina, N4-metilcitidina, 5-hidroximetilcitidina, 1-metil-pseudoisocitidina, pirrolo-citidina, pirrolo-pseudoisocitidina, 2-tio-citidina, 2-tio-5-metil-citidina, 4-tio-pseudoisocitidina, 4-tio-1-metil-pseudoisocitidina, 4-tio-1-metil-1-deaza-pseudoisocitidina, 1-metil-1-deaza-pseudoisocitidina, zebularina, 5-aza-zebularina, 5-metil-zebularina, 5-aza-2-tio-zebularina, 2-tio-zebularina, 2-metóxi-citidina, 2-metóxi-5-metil-citidina, 4-metóxi-pseudoisocitidina, e 4-metóxi-1-metil-pseudoisocitidina, ou combinações dos mesmos.

[00192] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender nucleosídeos modificados selecionados de 2-aminopurina, 2, 6-diaminopurina, 7-deaza-adenina, 7-deaza-8-aza-adenina, 7-deaza-2-aminopurina, 7-deaza-8-aza-2-aminopurina, 7-deaza-2,6-diaminopurina, 7-deaza-8-aza-2,6-diaminopurina, 1-metiladenosina, N6-metiladenosina, N6-isopenteniladenosina, N6-(cis-hidroxiisopentenil)adenosina, 2-metiltio-N6-(cis-hidroxiisopentenil)adenosina, N6-glicinilcarbamoiladenosina, N6-treonilcarbamoiladenosina, 2-metiltio-N6-treonil carbamoiladenosina, N6,N6-dimetiladenosina, 7-metiladenina, 2-metiltio-adenina, e 2-metóxi-adenina, ou combinações dos mesmos.

[00193] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender nucleosídeos modificados selecionados de inosina, 1-metil-inosina, wiosina, wibutosine, 7-deazaguanosina, 7-deaza-8-aza-guanosina, 6-tio-guanosina, 6-tio-7-deazaguanosina, 6-tio-7-deaza-8-aza-guanosina, 7-metil-guanosina, 6-tio-7-metil-guanosina, 7-metilinosina, 6-metóxi-guanosina, 1-metilguanosina, N2-metilguanosina, N2,N2-dimetilguanosina, 8-oxo-guanosina, 7-metil-8-oxo-guanosina, 1-metil-6-tio-guanosina, N2-metil-6-tio-guanosina, e N2,N2-dimetil-6-tio-guanosina, ou combinações dos mesmos.

[00194] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender nucleotídeos modificados na face de sulco principal, por exemplo, substituindo hidrogênio em C-5 de uracil com um grupo metil ou um grupo halo, opcionalmente selecionado de 5'-O-(1-tiofosfato)-adenosina, 5'-O-(1-tiofosfato)-citidina, 5'-O-(1-tiofosfato)-guanosina, 5'-O-(1-tiofosfato)-uridina ou 5'-O-(1-tiofosfato)-pseudouridina.

[00195] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender modificações de nucleosídeo selecionadas de 6-aza-citidina, 2-tio-citidina, α -tio-citidina, Pseudo-iso-

citidina, 5-aminoalil-uridina, 5-iodo-uridina, N1-metil-pseudouridina, 5,6-di-hidrouridina, α -tio-uridina, 4-tio-uridina, 6-aza-uridina, 5-hidróxi-uridina, desoxi-timidina, 5-metil-uridina, Pirrolo-citidina, inosina, α -tio-guanosina, 6-metil-guanosina, 5-metil-citidina, 8-oxo-guanosina, 7-deaza-guanosina, N1-metil-adenosina, 2-amino-6-Cloro-purina, N6-metil-2-amino-purina, Pseudo-iso-citidina, 6-Cloro-purina, N6-metil-adenosina, α -tio-adenosina, 8-azido-adenosina, 7-deaza-adenosina.

[00196] Alternativamente, uma molécula de ácido nucleico artificial "modificada", preferencialmente RNA, pode compreender nenhuma das modificações químicas (ou qualquer outra modificação química) descritas neste documento. Tais ácidos nucleicos artificiais modificados podem, entretanto, compreender uma modificação de lipídio ou uma modificação de sequência conforme descrito abaixo.

Modificações de Lipídio

[00197] Moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, da invenção podem preferencialmente conter pelo menos uma modificação de lipídio.

[00198] Tal molécula de ácido nucleico artificial modificada por lipídio, preferencialmente RNA, da invenção tipicamente compreende (i) uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, como definido neste documento, (ii) pelo menos um ligante covalentemente ligado com a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, e (iii) pelo menos um lipídio covalentemente ligado com o respectivo ligante.

[00199] Alternativamente, a molécula de ácido nucleico artificial modificada por lipídio, preferencialmente RNA, compreende pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, e pelo menos um lipídio (bifuncional) covalentemente ligado (sem um ligante) com a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA.

[00200] Alternativamente, a molécula de ácido nucleico artificial modificada por lipídio, preferencialmente RNA, compreende (i) uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, (ii) pelo menos um ligante covalentemente ligado com a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, e (iii) pelo menos um lipídio covalentemente ligado com o respectivo ligante, e também (iv) pelo menos um lipídio (bifuncional) covalentemente ligado (sem um ligante) com a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA.

[00201] Neste contexto, é particularmente preferido que a modificação de lipídio esteja presente nas extremidades terminais de uma molécula de ácido nucleico artificial linear, preferencialmente RNA.

Modificações de Sequência

[00202] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode ser "modificada na sequência", isto é, pode compreender pelo menos uma modificação de sequência conforme descrito abaixo. Sem desejar estar vinculado a uma teoria específica, tais modificações de sequência podem aumentar a estabilidade e/ou melhorar a expressão das moléculas de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNAs.

Modificação de Teor G/C

[00203] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, mais preferencialmente mRNA, da invenção, pode ser modificada, e, assim, estabilizada, pela modificação de seu teor de guanosina/citosina (G/C), preferencialmente pela modificação do teor de G/C da pelo menos uma sequência de codificação. Em outras palavras, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, e preferencialmente sua sequência, pode ser modificada por G/C.

[00204] Uma sequência de ácido nucleico (preferencialmente RNA)

"modificada por G/C" tipicamente refere-se a um ácido nucleico (preferencialmente RNA) compreendendo uma sequência de ácido nucleico (preferencialmente RNA) que se baseia em uma sequência de ácido nucleico (preferencialmente RNA) do tipo selvagem modificada e compreende um número alterado de nucleotídeos de guanosina e/ou citosina quando em comparação com a referida sequência de ácido nucleico (preferencialmente RNA) do tipo selvagem. Tal número alterado de nucleotídeos G/C pode ser gerado substituindo códons contendo nucleotídeos de adenosina ou timidina por códons "sinônimos" contendo nucleotídeos de guanosina ou citosina. Por conseguinte, as substituições de códon preferencialmente não alteram os resíduos de aminoácido codificados, mas exclusivamente alteram o teor de G/C do ácido nucleico (preferencialmente RNA).

[00205] Em modalidades preferidas, o teor de G/C da sequência de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção é modificado, particularmente elevado, em comparação com o teor de G/C da sequência de codificação do respectivo ácido nucleico de tipo selvagem, isto é, não modificado. A sequência de aminoácido codificada pela molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, é preferencialmente não modificada quando em comparação com a sequência de aminoácido codificada pelo respectivo ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA.

[00206] Tal modificação da molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, é com base no fato de que a sequência de qualquer região de RNA a ser traduzida é importante para tradução eficiente do referido RNA. Dessa forma, a composição do RNA e a sequência de vários nucleotídeos são importantes. Em particular, sequências tendo um elevado teor de G (guanossina)/C (citosina) são mais estáveis do que sequências tendo um elevado teor de A

(adenosina)/U (uracil).

[00207] De acordo com a invenção, os códons da molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, podem, portanto, preferencialmente variar em comparação com o respectivo ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA, mantendo ao mesmo tempo a sequência de aminoácido traduzida, tal que incluem uma elevada quantidade de nucleotídeos G/C.

[00208] Em relação ao fato de que vários códons codificam para um e o mesmo aminoácido (a chamada degeneração do código genético), os códons mais favoráveis para a estabilidade podem ser determinados (o chamado uso de códon alternativo). Dependendo do aminoácido a ser codificado pela molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, existem várias possibilidades para modificação de sua sequência de ácido nucleico, em comparação com sua sequência de tipo selvagem. No caso de aminoácidos, que são codificados por códons, que contêm exclusivamente nucleotídeos G ou C, nenhuma modificação do códon é necessária.

[00209] Dessa forma, os códons para Pro (CCC ou CCG), Arg (CGC ou CGG), Ala (GCC ou GCG) e Gly (GGC ou GGG) não requerem nenhuma modificação, uma vez que nenhum A ou U está presente. Em contraste, códons que contêm nucleotídeos A e/ou U podem ser modificados por substituição de outros códons, que codificam os mesmos aminoácidos, mas não contêm nenhum A e/ou U. Exemplos desses são: os códons para Pro podem ser modificados dos CCU ou CCA para CCC ou CCG; os códons para Arg podem ser modificados de CGU ou CGA ou AGA ou AGG para CGC ou CGG; os códons para Ala podem ser modificados de GCU ou GCA para GCC ou GCG; os códons para Gly podem ser modificados de GGU ou GGA para GGC ou GGG. Em outros casos, embora nucleotídeos A ou U não possam ser eliminados dos códons, é, no entanto, possível reduzir o teor de A e U

usando códons que contêm um menor teor de nucleotídeos A e/ou U. Exemplos desses são: os códons para Phe podem ser modificados de UUU para UUC; os códons para Leu pode ser modificados de UUA, UUG, CUU ou CUA para CUC ou CUG; os códons para Ser podem ser modificados de UCU ou UCA ou AGU para UCC, UCG ou AGC; o códon para Tyr pode ser modificado de UAU para UAC; o códon para Cys pode ser modificado de UGU para UGC; o códon para His pode ser modificado de CAU para CAC; o códon para Gln pode ser modificado de CAA para CAG; os códons para Ile podem ser modificados de AUU ou AUA para AUC; os códons para Thr podem ser modificados de ACU ou ACA para ACC ou ACG; o códon para Asn pode ser modificado de AAU para AAC; o códon para Lys pode ser modificado de AAA para AAG; os códons para Val podem ser modificados de GUU ou GUA para GUC ou GUG; o códon para Asp pode ser modificado de GAU para GAC; o códon para Glu pode ser modificados de GAA para GAG; o códon de parada UAA pode ser modificado para UAG ou UGA. No caso dos códons para Met (AUG) e Trp (UGG), por outro lado, não há possibilidade de modificação de sequência. As substituições listadas acima podem ser usadas individualmente ou em todas as combinações possíveis para aumentar o teor de G/C da sequência de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente sequência de RNA (ou qualquer outra sequência de ácido nucleico como definido neste documento) em comparação com sua sequência de ácido nucleico do tipo selvagem particular (isto é, a sequência original). Dessa forma, por exemplo, todos os códons para Thr ocorrendo na sequência de tipo selvagem podem ser modificados para ACC (ou ACG). Preferencialmente, no entanto, por exemplo, combinações das possibilidades de substituição acima são usadas:

substituição de todos os códons codificando Thr na sequência original (RNA de tipo selvagem) para ACC (ou ACG) e

substituição de todos os códons originalmente codificando Ser para UCC (ou UCG ou AGC); substituição de todos os códons codificando Ile na sequência original para AUC e

substituição de todos os códons originalmente codificando Lys para AAG e

substituição de todos os códons originalmente codificando Tyr para UAC; substituição de todos os códons codificando Val na sequência original para GUC (ou GUG) e

substituição de todos os códons originalmente codificando Glu para GAG e

substituição de todos os códons originalmente codificando Ala para GCC (ou GCG) e

substituição de todos os códons originalmente codificando Arg para CGC (ou CGG); substituição de todos os códons codificando Val na sequência original para GUC (ou GUG) e

substituição de todos os códons originalmente codificando Glu para GAG e

substituição de todos os códons originalmente codificando Ala para GCC (ou GCG) e

substituição de todos os códons originalmente codificando Gly para GGC (ou GGG) e

substituição de todos os códons originalmente codificando Asn para AAC; substituição de todos os códons codificando Val na sequência original para GUC (ou GUG) e

substituição de todos os códons originalmente codificando Phe para UUC e

substituição de todos os códons originalmente codificando Cys para UGC e

substituição de todos os códons originalmente codificando Leu para CUG (ou CUC) e

substituição de todos os códons originalmente codificando Gln para CAG e

substituição de todos os códons originalmente codificando Pro para CCC (ou CCG); etc.

[00210] Preferencialmente, o teor de G/C da sequência de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção é elevado em pelo menos 7%, mais preferencialmente em pelo menos 15%, particularmente preferencialmente em pelo menos 20%, em comparação com o teor de G/C da sequência de codificação da respectiva ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA.

[00211] De acordo com modalidades preferidas, pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, mais preferencialmente pelo menos 70%, ainda mais preferencialmente pelo menos 80% e, mais preferencialmente, pelo menos 90%, 95% ou ainda 100% dos códons substituíveis na região de codificação ou a sequência completa da sequência de RNA de tipo selvagem são substituídos, aumentando assim o teor de G/C da referida sequência.

[00212] Neste contexto, é particularmente preferível aumentar o teor de G/C da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, preferencialmente de sua pelo menos uma sequência de codificação, para o máximo (isto é, 100% dos códons substituíveis) quando em comparação com a respectiva sequência de ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA.

[00213] De acordo com uma modalidade preferida, a presente invenção provê uma sequência de ácido nucleico, preferencialmente RNA, compreendendo pelo menos uma sequência de codificação compreendendo ou consistindo em qualquer uma das sequências de RNA de acordo com as SEQ ID NOs: 417 - 624, 2915, 2916, 2932, 2935, 76671 - 76693, 76956 - 76959, 1249 - 1456, 76763 - 76785,

76972 - 76975, 1457 - 1664, 76786 - 76808, 76976 - 76979, 1665 - 1872, 76809 - 76831, 76980 - 76983, 1873 - 2080, 76832 - 76854, 76984 - 76987, 2081 - 2288, 76855 - 76877, 76988 - 76991, 2289 - 2496, 76878 - 76900, 76992 - 76995, 2497 - 2704, 76901 - 76923, 76996 - 76999, 2705 - 2912, 76924 - 76946, 77000 - 77003, 76947, 77004-77017, 77059-77061, 77066 ou de um fragmento ou variante de qualquer uma dessas sequências.

Substituição de Códon Raros

[00214] Outra modificação preferida da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção é com base na descoberta de que a eficiência de tradução é também determinada por uma frequência diferente na ocorrência de tRNAs nas células. Dessa forma, se os chamados "códon raros" estiverem presentes na molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção em maior extensão, a sequência de RNA modificada correspondente é traduzida para um grau significativamente menor do que no caso em que códon codificando tRNAs relativamente "frequentes" estão presentes.

[00215] Em algumas modalidades preferidas, na molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente os RNAs definidos neste documento, a região que codifica uma proteína é modificada em comparação com a região correspondente do ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA, tal que pelo menos um códon da sequência de tipo selvagem, que codifica um tRNA que é relativamente raro na célula, é trocado por um códon, que codifica um tRNA que é relativamente frequente na célula e transporta o mesmo aminoácido que o tRNA relativamente raro.

[00216] Assim, as sequências da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção são modificadas tal que códon para os quais tRNAs de ocorrência frequente estão disponíveis são inseridos. Em outras palavras, de acordo com a invenção, por esta

modificação, todos os códons da sequência de tipo selvagem, que codificam um tRNA que é relativamente raro na célula, pode, em cada caso, ser trocados por um códon, que codifica um tRNA que é relativamente frequente na célula e que, em cada caso, transporta o mesmo aminoácido que o tRNA relativamente raro. Quais tRNAs ocorrem relativamente frequentemente na célula e quais, em contraste, ocorrem relativamente raramente são conhecidos por uma pessoa versada na técnica; conforme, por exemplo, Akashi, Curr. Opin. Genet. Dev. 2001, 11(6): 660-666. Os códons, que usam, para o aminoácido particular, o tRNA que ocorre o mais frequentemente, por exemplo, o códon Gly, que usa o tRNA, que ocorre o mais frequentemente na célula (humana), são particularmente preferidos.

[00217] De acordo com a invenção, é particularmente preferível ligar o teor de G/C sequencial que é elevado, em particular, maximizado, na molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, da invenção com os códons "frequentes" sem modificar a sequência de aminoácido codificada pela sequência de codificação da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA. Tais modalidades preferidas permitem a provisão de uma molécula de ácido nucleico artificial particularmente eficientemente traduzida e estabilizada (modificada), preferencialmente RNA (ou qualquer outro ácido nucleico como definido neste documento).

[00218] A determinação de uma molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, conforme descrito acima (teor de G/C elevado; troca de tRNAs) pode ser realizada usando o programa de computador explicado no WO 02/098443, o conteúdo da divulgação do qual está incluído em seu escopo completo na presente invenção. Usando esse programa de computador, a sequência de nucleotídeo de qualquer ácido nucleico desejado, em particular RNA, pode ser modificada com o auxílio do código genético ou da natureza degenerativa da

mesma, tal que o teor de G/C máximo resulta, em combinação com o uso de códons que codificam tRNAs que ocorrem com a maior frequência possível na célula, a sequência de aminoácido codificada pelo ácido nucleico modificado, em particular RNA, preferencialmente não sendo modificado em comparação com a sequência não modificada.

[00219] Alternativamente, é também possível modificar apenas o teor de G/C ou apenas o uso de códon em comparação com a sequência original. O código-fonte em Visual Basic 6.0 (ambiente de desenvolvimento usado: Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0 com Servicepack 3) é também descrito no WO 02/098443.

Modificação de Teor de A/U

[00220] Preferencialmente, o teor de A/U no ambiente do sítio de ligação de ribossomo da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção é elevado em comparação com o teor de A/U no ambiente do sítio de ligação de ribossomo do seu respectivo ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA.

[00221] Essa modificação (um teor de A/U elevado em torno do sítio de ligação de ribossomo) aumenta a eficiência da ligação de ribossomo à referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA. Uma ligação eficaz dos ribossomos ao sítio de ligação de ribossomo (sequência de Kozak, SEQ ID NO: 3081), por sua vez, tem o efeito de uma tradução eficiente da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA.

Modificações de DSE

[00222] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode ser modificada com relação a elementos de sequência potencialmente desestabilizantes. Particularmente, a sequência de codificação e/ou a região não traduzida 5' e/ou 3' da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, pode ser modificada em comparação com o respectivo

ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA (ou o referido outro ácido nucleico de tipo selvagem), tal que não contenha nenhum elemento de sequência desestabilizante, a sequência de aminoácido codificada da molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, preferencialmente não sendo modificada em comparação com seu respectivo ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA (ou o referido outro ácido nucleico de tipo selvagem).

[00223] Sabe-se que, por exemplo, em sequências de RNAs eucarióticos, elementos de sequência desestabilizantes (DSE) ocorrem, aos quais proteínas sinal se ligam e regulam a degradação enzimática de RNA *in vivo*. Para maior estabilização da molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, opcionalmente em sua pelo menos uma região de codificação, uma ou mais dessas modificações em comparação com a região correspondente do ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA, podem, portanto, ser realizadas, de modo que nenhum ou substancialmente nenhum elemento de sequência desestabilizante esteja ali contido.

[00224] De acordo com a invenção, DSE presente nas regiões não traduzidas (3'- e/ou 5'-UTR) pode também ser eliminado da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, por essas modificações. Tais sequências desestabilizantes são, por exemplo, sequências ricas em AU (AURES), que ocorrem em seções 3'-UTR de vários RNAs instáveis (Caput et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83: 1670 a 1674). A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção é, portanto, preferencialmente modificada em comparação com o respectivo ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA (ou o referido respectivo outro ácido nucleico de tipo selvagem), tal que a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, não contém tais sequências desestabilizantes.

Isso também se aplica àqueles motivos de sequência, que são reconhecidos por possíveis endonucleases, por exemplo, a sequência GAACAAG, que está contida no segmento 3'-UTR do gene codificando o receptor de transferrina (Binder et al., EMBO J. 1994, 13: 1969 a 1980). Esses motivos de sequência são também preferencialmente removidos da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA.

Sequências Adaptadas para Uso de Códon Humanos:

[00225] Outra modificação preferida da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção é com base na descoberta de que códons codificando o mesmo aminoácido tipicamente ocorrem em diferentes frequências. De acordo com outras modalidades preferidas, na molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, a sequência de codificação é modificada em comparação com a região correspondente do respectivo ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA, tal que a frequência dos códons codificando o mesmo aminoácido corresponde à frequência de ocorrência natural daquele códon de acordo com o uso de códons humanos, como, por exemplo, mostrado na Tabela 5.

[00226] Por exemplo, no caso do aminoácido alanina (Ala) presente em uma sequência de aminoácido codificada por pelo menos uma sequência de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, a sequência de codificação de tipo selvagem é preferencialmente adaptada de forma que o códon "GCC" é usado com uma frequência de 0,40, o códon "GCT" é usado com uma frequência de 0,28, o códon "GCA" é usado com uma frequência de 0,22 e o códon "GCG" é usado com uma frequência de 0,10 etc. (ver Tabela 5).

Tabela 5: Tabela de utilização de códons humanos

Aminoácido	Códon	Fração	/1000
Ala	GCG	0,10	7,4
Ala	GCA	0,22	15,8
Ala	GCT	0,28	18,5
Ala	GCC*	0,40	27,7
Cys	TGT	0,42	10,6
Cys	TGC*	0,58	12,6
Asp	GAT	0,44	21,8
Asp	GAC*	0,56	25,1
Glu	GAG*	0,59	39,6
Glu	GAA	0,41	29,0
Phe	TTT	0,43	17,6
Phe	TTC*	0,57	20,3
Gly	GGG	0,23	16,5
Gly	GGA	0,26	16,5
Gly	GGT	0,18	10,8
Gly	GGC*	0,33	22,2
His	CAT	0,41	10,9
His	CAC*	0,59	15,1
Ile	ATA	0,14	7,5
Ile	ATT	0,35	16,0
Ile	ATC*	0,52	20,8
Lys	AAG*	0,60	31,9
Lys	AAA	0,40	24,4
Leu	TTG	0,12	12,9
Leu	TTA	0,06	7,7
Leu	CTG*	0,43	39,6
Leu	CTA	0,07	7,2

Leu	CTT	0,12	13,2
Leu	CTC	0,20	19,6
Met	ATG*	1	22,0
Asn	AAT	0,44	17,0
Asn	AAC*	0,56	19,1
Pro	CCG	0,11	6,9
Pro	CCA	0,27	16,9
Pro	CCT	0,29	17,5
Pro	CCC*	0,33	19,8
Gln	CAG*	0,73	34,2
Gln	CAA	0,27	12,3
Arg	AGG	0,22	12,0
Arg	AGA*	0,21	12,1
Arg	CGG	0,19	11,4
Arg	CGA	0,10	6,2
Arg	CGT	0,09	4,5
Arg	CGC	0,19	10,4
Ser	AGT	0,14	12,1
Ser	AGC*	0,25	19,5
Ser	TCG	0,06	4,4
Ser	TCA	0,15	12,2
Ser	TCT	0,18	15,2
Ser	TCC	0,23	17,7
Thr	ACG	0,12	6,1
Thr	ACA	0,27	15,1
Thr	ACT	0,23	13,1
Thr	ACC*	0,38	18,9
Val	GTG*	0,48	28,1
Val	GTA	0,10	7,1

Val	GTT	0,17	11,0
Val	GTC	0,25	14,5
Trp	TGG*	1	13,2
Tyr	TAT	0,42	12,2
Tyr	TAC*	0,58	15,3
Stop	TGA*	0,61	1,6
Stop	TAG	0,17	0,8
Stop	TAA	0,22	1,0

*: códon mais frequente

[00227] De acordo com uma modalidade preferida, a presente invenção provê uma sequência de ácido nucleico, preferencialmente RNA, mais preferencialmente mRNA, compreendendo pelo menos uma sequência de codificação compreendendo ou consistindo em qualquer uma das sequências de RNA de acordo com as SEQ ID NOs: 833 - 1040, 76717 - 76739, 76964 – 76967, ou de um fragmento ou variante de qualquer uma dessas sequências.

Sequências com Otimização de Códon:

[00228] Conforme descrito acima, preferencialmente todos os códon da sequência de tipo selvagem que codificam um tRNA, que é relativamente raro na célula, podem ser trocados por um códon que codifica um tRNA, que é relativamente frequente na célula e que, em cada caso, transporta o mesmo aminoácido que o tRNA relativamente raro.

[00229] Portanto, é particularmente preferido que os códon mais frequentes sejam usados para cada aminoácido codificado (ver Tabela 5, os códon mais frequentes são marcados com asteriscos). Tal procedimento de otimização aumenta o índice de adaptação de códon (CAI) e, por fim, maximiza o CAI. No contexto da invenção, sequências com CAI elevado ou maximizado são tipicamente referidas como sequências "com otimização de códon" e/ou sequências "CAI elevado"

e/ou "maximizado". Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender pelo menos uma sequência de codificação, em que a sequência de codificação possui otimização de códon, conforme descrito neste documento. Mais preferencialmente, o índice de adaptação de códon (CAI) da pelo menos uma sequência de codificação é pelo menos 0,5, pelo menos 0,8, pelo menos 0,9 ou pelo menos 0,95. Mais preferencialmente, o índice de adaptação de códon (CAI) da pelo menos uma sequência de codificação pode ser 1.

[00230] Por exemplo, no caso do aminoácido alanina (Ala) presente na sequência de aminoácido codificada por pelo menos uma sequência de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, a sequência de codificação de tipo selvagem é adaptada de maneira que o códon humano mais frequente "GCC" seja sempre usado para o referido aminoácido, ou para o aminoácido Cisteína (Cys), a sequência de tipo selvagem é adaptada de forma que o códon humano mais frequente "TGC" seja sempre usado para o referido aminoácido etc.

[00231] De acordo com uma modalidade preferida, a presente invenção provê uma sequência de ácido nucleico, preferencialmente RNA, mais preferencialmente mRNA, compreendendo pelo menos uma sequência de codificação compreendendo ou consistindo em qualquer uma das sequências de RNA de acordo com as SEQ ID NOs: 834 - 1248, 76740 - 76762, 76968 - 76971, ou de um fragmento ou variante de qualquer uma dessas sequências.

Sequências Otimizadas em C:

[00232] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode ser modificada pela modificação, preferencialmente aumento, do teor de citosina (C) da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, em parti-

cular, em sua pelo menos uma sequência de codificação.

[00233] Preferencialmente, o teor de C da sequência de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção é modificado, preferencialmente elevado, em comparação com o teor de C da sequência de codificação do respectivo ácido nucleico de tipo selvagem (não modificado). A sequência de aminoácido codificada por pelo menos uma sequência de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção é preferencialmente não modificada quando em comparação com a sequência de aminoácido codificada pelo respectivo ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA (ou o respectivo outro ácido nucleico de tipo selvagem).

[00234] Preferencialmente, a referida molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, é modificada tal que pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% ou 80% ou pelo menos 90% do teor de citosina máximo teoricamente possível ou ainda um teor de citosina máximo seja alcançado.

[00235] Preferencialmente, pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou ainda 100% dos códons da sequência de ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA, que são "otimizáveis por teor de citosina" são substituídos por códons tendo um teor de citosina mais alto do que os presentes na sequência de tipo selvagem.

[00236] Pode ser ainda preferido que alguns dos códons da sequência de codificação de tipo selvagem sejam adicionalmente modificados, tal que um códon para um tRNA relativamente raro na célula seja trocado por um códon para um tRNA relativamente frequente na célula, desde que o códon substituído para um tRNA relativamente frequente transporte o mesmo aminoácido que o tRNA relativamente raro do códon de tipo selvagem original. Preferencialmente, todos os

códons para um tRNA relativamente raro são substituídos por um códon para um tRNA relativamente frequente na célula, exceto códons codificando aminoácidos, que são exclusivamente codificados por códons não contendo qualquer citosina, ou exceto para glutamina (Gln), que é codificada por dois códons, cada um contendo o mesmo número de citosinas.

[00237] Pode ser ainda preferido que a molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, seja modificada, tal que pelo menos 80%, ou pelo menos 90% do teor de citosina máximo teoricamente possível ou ainda um teor de citosina máximo seja alcançado por meio de códons, que codificam tRNAs relativamente frequentes na célula, em que a sequência de aminoácido permanece inalterada.

[00238] Devido à degeneração de ocorrência natural do código genético, mais de um códon pode codificar um aminoácido particular. Por conseguinte, 18 de 20 aminoácidos de ocorrência natural são codificados por mais de um códon (com Tryp e Met sendo uma exceção), por exemplo, por 2 códons (por exemplo, Cys, Asp, Glu), por três códons (por exemplo, Ile), por 4 códons (por exemplo, Al, Gly, Pro) ou por 6 códons (por exemplo, Leu, Arg, Ser). No entanto, nem todos os códons codificando o mesmo aminoácido são utilizados com a mesma frequência sob condições *in vivo*. Dependendo de cada organismo individual, um perfil de uso de códon típico é estabelecido.

[00239] O termo "códon com teor de citosina otimizável", como usado dentro do contexto da presente invenção, refere-se a códons, que exibem um menor teor de citosinas do que outros códons codificando o mesmo aminoácido. Por conseguinte, qualquer códon de tipo selvagem, que pode ser substituído por outro códon codificando o mesmo aminoácido e exibindo um número maior de citosinas dentro daquele códon, é considerado otimizável em citosina (C-otimizável). Qualquer substituição de um códon de tipo selvagem C-otimizável pelo

códon C-otimizado específico dentro de uma sequência de codificação de tipo selvagem aumenta seu teor de C global e reflete uma sequência de RNA modificada enriquecida por C.

[00240] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, e em particular, sua pelo menos uma sequência de codificação, pode compreender ou consistir em uma sequência maximizada em C contendo códons otimizados em C para all potentially códons otimizáveis em C. Por conseguinte, 100% ou todos os códons C-otimizáveis teoricamente substituíveis são preferencialmente substituídos por códons otimizados em C em todo o comprimento da sequência de codificação.

[00241] Neste contexto, códons otimizáveis em teor de citosina são códons que contêm um número menor de citosinas do que outros códons codificando o mesmo aminoácido.

[00242] Qualquer um dos códons GCG, GCA, GCU codifica o aminoácido Ala, que pode ser trocado pelo códon GCC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

o códon UGU que codifica Cys pode ser trocado pelo códon UGC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

o códon GAU que codifica Asp pode ser trocado pelo códon GAC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

o códon que UUU que codifica Phe pode ser trocado para o códon UUC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

qualquer um dos códons GGG, GGA, GGU que codificam Gly pode ser trocado pelo códon GGC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

o códon CAU que codifica His pode ser trocado pelo códon CAC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

qualquer um dos códons AUA, AUU que codificam Ile pode ser trocado pelo códon AUC, e/ou

qualquer um dos códons UUG, UUA, CUG, CUA, CUU codificando Leu pode ser trocado pelo códon CUC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

o códon AAU que codifica Asn pode ser trocado pelo códon AAC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

qualquer um dos códons CCG, CCA, CCU codificando Pro pode ser trocado pelo códon CCC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

qualquer um dos códons AGG, AGA, CGG, CGA, CGU codificando Arg pode ser trocado pelo códon CGC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

qualquer um dos códons AGU, AGC, UCG, UCA, UCU codificando Ser pode ser trocado pelo códon UCC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

qualquer um dos códons ACG, ACA, ACU codificando Thr pode ser trocado pelo códon ACC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

qualquer um dos códons GUG, GUA, GUU codificando Val pode ser trocado pelo códon GUC codificando o mesmo aminoácido, e/ou

o códon UAU codificando Tyr pode ser trocado pelo códon UAC codificando o mesmo aminoácido.

[00243] Em qualquer um dos casos acima, o número de citosinas é elevado em 1 por códon trocado. A troca de todos os códons não otimizados em C (correspondente a códons otimizáveis em C) da sequência de codificação resulta em uma sequência de codificação maximizada em C. No contexto da invenção, pelo menos 70%, preferencialmente pelo menos 80%, mais preferencialmente pelo menos 90%, dos códons não otimizados em C dentro da pelo menos uma sequência de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferenci-

almente RNA, da invenção são substituídos códons otimizados em C.

[00244] Pode ser preferido que, para alguns aminoácidos, a porcentagem de códons otimizáveis em C substituída por códons otimizados em C é inferior a 70%, enquanto para outros aminoácidos, a porcentagem de códons substituídos é superior a 70% para alcançar a porcentagem total de otimização em C de pelo menos 70% de todos os códons de tipo selvagem otimizáveis em C da sequência de codificação.

[00245] Preferencialmente, em uma molécula de ácido nucleico artificial otimizada em C, preferencialmente RNA, pelo menos 50% dos códons de tipo selvagem otimizáveis em C para qualquer dado aminoácido são substituídas por códons otimizados em C, por exemplo, qualquer RNA enriquecido em C modificado (ou outro ácido nucleico, em particular, RNA) preferencialmente contém pelo menos 50% de códons otimizados em C em posições de códon de tipo selvagem otimizáveis em C codificando qualquer um dos aminoácidos mencionados acima Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val e Tyr, preferencialmente pelo menos 60%.

[00246] Neste contexto, códons codificando aminoácidos, que são não otimizáveis em teor de citosina e que são, no entanto, codificados por pelo menos dois códons, podem ser usados sem nenhum processo de seleção adicional. No entanto, o códon da sequência de tipo selvagem que codifica um tRNA relativamente raro na célula, por exemplo, uma célula humana, pode ser trocado por um códon que codifica um tRNA relativamente frequente na célula, em que ambos codificam o mesmo aminoácido.

[00247] Por conseguinte, o códon relativamente raro GAA codificando Glu pode ser trocado pelo códon relativamente frequente GAG codificando o mesmo aminoácido, e/ou

o códon relativamente raro AAA codificando Lys pode ser trocado pelo códon relativamente frequente AAG codificando o mesmo aminoácido,

e/ou

o códon relativamente raro CAA codificando Gln pode ser trocado para o códon relativamente frequente CAG codificando o mesmo aminoácido.

[00248] Neste contexto, os aminoácidos Met (AUG) e Trp (UGG), que são codificados por apenas um códon cada um, permanecem inalterados. Códon de parada são não otimizados por teor de citosina, no entanto, os códon relativamente raros de parada âmber, ocre (UAA, UAG) podem ser trocados pelo códon de parada relativamente frequente opala (UGA).

[00249] As substituições simples listadas acima podem ser usadas individualmente, bem como em todas as combinações possíveis a fim de otimizar o teor de citosina da molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, em comparação com a sequência de tipo selvagem.

[00250] Por conseguinte, a pelo menos uma sequência de codificação, como definido neste documento, pode ser alterada em comparação com a sequência de codificação do respectivo ácido nucleico de tipo selvagem, preferencialmente RNA, de maneira que um aminoácido seja codificado por pelo menos dois ou mais códon, dos quais um compreende uma citosina adicional, tal códon pode ser trocado pelo códon otimizado em C compreendendo uma citosina adicional, em que o aminoácido é preferencialmente inalterado em comparação com a sequência de tipo selvagem.

[00251] De acordo com uma modalidade preferida, a presente invenção provê uma sequência de ácido nucleico, preferencialmente RNA, mais preferencialmente mRNA, compreendendo pelo menos uma sequência de codificação compreendendo ou consistindo em qualquer uma das sequências de RNA, de acordo com as SEQ ID NOs: 625 - 832, 76694 - 76716, 76960 - 76963, ou de um fragmento

ou variante de qualquer uma dessas sequências.

Modificações Combinadas

[00252] As modificações de sequência descritas neste documento visam particularmente a aplicação às sequências de codificação das moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, conforme descrito neste documento. As modificações (incluindo modificações químicas, modificações de lipídio e modificações de sequência) podem, se adequado ou necessário, ser combinadas entre si em qualquer combinação, desde que as modificações combinadas não interfiram uma com a outra, e preferencialmente desde que as proteínas de fusão antigênicas codificadas preferencialmente retêm sua funcionalidade ou propriedade desejada, conforme descrito neste documento acima.

[00253] Preferencialmente, ácidos nucleicos artificiais, preferencialmente RNAs, de acordo com a invenção, compreendem pelo menos uma sequência de codificação, como definido neste documento, em que a referida sequência de codificação foi modificada conforme descrito acima, e codifica uma proteína de fusão antigênica conforme definido neste documento.

[00254] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, compreende pelo menos uma sequência de codificação, conforme definido neste documento, em que (a) o teor de G/C da pelo menos uma sequência de codificação da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, é elevado em comparação com o teor de G/C da sequência de codificação correspondente do ácido nucleico de tipo selvagem correspondente (preferencialmente RNA), e/ou (b) em que o teor de C da pelo menos uma sequência de codificação da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, é elevado em comparação com o teor de C da sequência de codificação corres-

pondente do ácido nucleico de tipo selvagem correspondente (preferencialmente RNA), e/ou (c) em que os códons na pelo menos uma sequência de codificação da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, são adaptados ao uso de códons humanos, em que o índice de adaptação de códon (CAI) é preferencialmente elevado ou maximizado na pelo menos uma sequência de codificação da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, e em que a sequência de aminoácido codificada pela referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, preferencialmente não está sendo modificada em comparação com a sequência de aminoácido codificada pelo ácido nucleico de tipo selvagem correspondente (preferencialmente RNA).

[00255] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender pelo menos uma região de codificação compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 625 - 832, 76694 - 76716, 76960 - 76963, 833 - 1040, 76717 - 76739, 76964 - 76967, 417 - 624, 2915, 2916, 2932, 2935, 76671 - 76693, 76956 - 76959, 1249 - 1456, 76763 - 76785, 76972 - 76975, 1457 - 1664, 76786 - 76808, 76976 - 76979, 1665 - 1872, 76809 - 76831, 76980 - 76983, 1873 - 2080, 76832 - 76854, 76984 - 76987, 2081 - 2288, 76855 - 76877, 76988 - 76991, 2289 - 2496, 76878 - 76900, 76992 - 76995, 2497 - 2704, 76901 - 76923, 76996 - 76999, 2705 - 2912, 76924 - 76946, 77000 - 77003, 76947, 834 - 1248, 76740 - 76762, 76968 - 76971, 77004 - 77017, 77066, 76569, 76550 - 76568, 2936, 76494, 76475 - 76493, 77059 - 77061, 3295 - 3506, 3507 - 3718, 27946 - 52172, 76495 - 76514, 52173 - 76399; 76570 - 76589, ou um fragmento, variante ou derivado (preferencialmente funcional) de qualquer uma das referidas sequências, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico tendo

pelo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99%, preferencialmente pelo menos 70%, mais preferencialmente pelo menos 80%, ainda mais preferencialmente pelo menos 85%, ainda mais preferencialmente pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 95% ou ainda 97% de identidade de sequência com qualquer uma das referidas sequências.

Cap 5'

[00256] De acordo com modalidades preferidas, moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, como definido neste documento, podem ser modificadas pela adição da chamada estrutura "cap 5'", que preferencialmente estabiliza a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, conforme descrito neste documento.

[00257] Por conseguinte, em modalidades preferidas, o ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender uma estrutura CAP 5', preferencialmente m7G (m7G(5')ppp(5')G), cap0, cap1, cap2, uma estrutura cap0 modificada ou cap1 modificada (gerada usando um análogo de cap como definido abaixo).

[00258] Uma "cap 5'" é uma entidade, tipicamente uma entidade de nucleotídeo modificada, que de forma geral "capeia" a extremidade 5' de um mRNA maduro. A cap 5' pode tipicamente ser formada por um nucleotídeo modificado, particularmente por um derivado de um nucleotídeo guanina. Preferencialmente, a cap 5' é ligada ao terminal 5' através de uma ligação 5'-5'-trifosfato. A cap 5' pode ser metilada, por exemplo, m7GpppN, em que N é o nucleotídeo de terminal 5' do ácido nucleico portando a cap 5', tipicamente a extremidade 5' de um mRNA. m7GpppN é estrutura de a cap 5', que naturalmente ocorre no mRNA transcrito por polimerase II e, portanto, preferencialmente não é considerada modificação compreendida em um mRNA "modificado" neste

contexto. Por conseguinte, uma molécula de ácido nucleico artificial "modificada", preferencialmente RNA, pode compreender um m7GpppN como cap 5', mas adicionalmente a referida molécula de ácido nucleico artificial modificada, preferencialmente RNA, tipicamente compreende pelo menos uma modificação adicional como definido neste documento.

[00259] Preferencialmente, a cap 5' é adicionada usando uma ligação 5'-5'-trifosfato (também denominada m7GpppN). Outros exemplos de estruturas cap 5' incluem gliceril, resíduo (porção) desóxi abásico invertido, nucleotídeo 4',5' metileno, nucleotídeo 1-(beta-D-eritrofuranosil), nucleotídeo 4'-tio, nucleotídeo carbocíclico, nucleotídeo 1,5-anidroxitol, L-nucleotídeos, alfa-nucleotídeo, nucleotídeo de base modificado, nucleotídeo treo-pentofuranosil, nucleotídeo 3',4'-seco acíclico, nucleotídeo 3,4-di-hidroxibutil acíclico, nucleotídeo 3,5 di-hidroxipentil acíclico, porção de nucleotídeo 3'-3'-invertido, porção abásicas 3'-3'-invertida, porção de nucleotídeo 3'-2'-invertida, porção abásica 3'-2'-invertida, 1,4-butanodiol fosfato, 3'-fosforamidato, hexilfosfato, aminohexil fosfato, 3'-fosfato, 3'-fosforotioato, fosforoditioato, ou porção metilfosfonato em ponte ou sem ponte. Essas estruturas cap 5' modificadas são consideradas como pelo menos uma modificação neste contexto.

[00260] As estruturas cap 5' "modificadas" particularmente preferidas são cap1 (metilação da ribose do nucleotídeo adjacente de m7G), cap2 (metilação adicional da ribose do 2º nucleotídeo a jusante do m7G), cap3 (metilação adicional do ribose do 3º nucleotídeo a jusante do m7G), cap4 (metilação da ribose do 4º nucleotídeo a jusante do m7G), ARCA (análogo de cap antirreverso, ARCA modificado (por exemplo, ARCA modificado por fosfotioato), inosina, N1-metil-guanosina, 2'-fluoro-guanosina, 7-deaza-guanosina, 8-oxo-guanosina, 2-amino-guanosina, LNA-guanosina e 2-azido-guanosina.

[00261] De acordo com modalidades preferidas da presente invenção, a molécula de ácido nucleico artificial, em particular, RNA, compreende uma estrutura cap 5' selecionada de m7GpppN ou cap1.

[00262] Uma estrutura cap 5' (cap0 ou cap1) pode ser formada em síntese química de RNA ou transcrição de RNA *in vitro* (capeamento (capping) cotranscricional) usando análogos de cap.

[00263] O termo "análogo de cap", como usado neste documento, será reconhecido e entendido pelo versado na técnica e, por exemplo, destina-se a se referir a um di-nucleotídeo não polimerizável que tem funcionalidade de cap em que facilita a tradução ou a localização, e/ou evita a degradação de uma molécula de ácido nucleico, particularmente de uma molécula de RNA, quando incorporado na extremidade 5' da molécula de ácido nucleico. Não polimerizável significa que o análogo de cap será incorporado apenas no terminal 5' porque não possui um 5' trifosfato e, portanto, não pode ser estendido na direção 3' por uma polimerase dependente de modelo, particularmente por RNA polimerase dependente de modelo. Exemplos de análogos de cap incluem, mas sem limitação, uma estrutura química selecionada do grupo que consiste em m7GpppG, m7GpppA, m7GpppC; análogos de cap não metilados (por exemplo, GpppG); análogo de cap dimetilado (por exemplo, m2,7GpppG), análogo de cap trimetilado (por exemplo, m2,2,7GpppG), análogos de cap simétricos dimetilados (por exemplo, m7Gpppm7G) ou análogos de cap antirreverso (por exemplo, ARCA; m7, 2'OmeGpppG, m7,2'dGpppG, m7,3'OmeGpppG, m7,3'dGpppG e seus derivados de tetrafosfato). Outros análogos de cap foram previamente descritos (WO2008/016473, WO2008/157688, WO2009/149253, WO2011/015347 e WO2013/059475). Outros análogos de cap adequados nesse contexto são descritos em WO2017/066793, WO2017/066781, WO2017/066791, WO2017/066789, WO2017/053297, WO2017/066782, WO2018075827 e WO2017/066797, em que as di-

vulgações referentes a análogos de cap são incorporadas neste documento por referência.

[00264] Em algumas modalidades, uma estrutura cap1 modificada é usada usando um diálogo de cap divulgado em WO2017/053297, WO2017/066793, WO2017/066781, WO2017/066791, WO2017/066789, WO2017/066782, WO2018075827 e WO2017/066797. Em particular, quaisquer estruturas de cap deriváveis da estrutura divulgada na reivindicação 1-5 do WO2017/053297 podem ser adequadamente utilizadas para gerar cotranscricionalmente uma estrutura cap1 modificada. Além disso, quaisquer estruturas de cap deriváveis da estrutura definida na reivindicação 1 ou reivindicação 21 do WO2018/075827 podem ser adequadamente usadas para gerar cotranscricionalmente uma estrutura cap1 modificada.

[00265] Em modalidades preferidas, uma estrutura cap 5' pode ser adequadamente adicionada cotranscricionalmente usando análogos de cap, conforme definido neste documento, em uma reação de transcrição de RNA *in vitro*, conforme definido neste documento. Análogos de cap preferidos no contexto da invenção são m7G(5')ppp(5')G (m7G) ou 3'-O-Me-m7G(5')ppp(5')G. Outros análogos de cap preferidos no contexto da invenção são m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG ou m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG para gerar cotranscricionalmente estruturas cap1.

[00266] Em outras modalidades, a estrutura cap 5' é adicionada via capeamento enzimático usando enzimas de capeamento (por exemplo, enzimas de capeamento do vírus vaccinia e/ou 2'-O metiltransferases dependentes de cap) para gerar estruturas cap0 ou cap1 ou cap2. A estrutura cap 5' (cap0 ou cap1) pode ser adicionada usando enzimas de capeamento imobilizadas e/ou 2'-O metiltransferases dependentes de cap usando métodos e meios divulgados no WO2016/193226.

[00267] Por conseguinte, o RNA do primeiro aspecto pode compreender uma estrutura cap 5', preferencialmente m7G (m7G(5')), m7G(5')ppp(5')(2'OMeA) ou m7G(5')ppp(5')(2'OMeG).

Poli(A)

[00268] De acordo com outras modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode conter uma sequência poli(A).

[00269] Uma sequência "poli(A)", também chamada de "cauda poli(A)" ou "cauda 3'-poli(A)", é tipicamente compreendida como uma sequência de nucleotídeos de adenosina, por exemplo, de até cerca de 400 nucleotídeos de adenosina, por exemplo, de cerca de 20 a cerca de 400, preferencialmente de cerca de 50 a cerca de 400, mais preferencialmente de cerca de 50 a cerca de 300, ainda mais preferencialmente de cerca de 50 a cerca de 250, mais preferencialmente de cerca de 60 a cerca de 250 nucleotídeos de adenosina. Como usado neste documento, uma sequência poli(A) pode também compreender cerca de 10 a 200 nucleotídeos de adenosina, preferencialmente cerca de 10 a 100 nucleotídeos de adenosina, mais preferencialmente cerca de 40 a 80 nucleotídeos de adenosina ou ainda mais preferencialmente cerca de 50 a 70 nucleotídeos de adenosina. Uma sequência poli(A) é tipicamente localizada na extremidade 3' de um RNA, em particular, um mRNA.

[00270] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode conter em seu terminal 3' uma cauda poli(A) de tipicamente cerca de 10 a 200 nucleotídeos de adenosina, preferencialmente cerca de 10 a 100 nucleotídeos de adenosina, mais preferencialmente cerca de 40 a 80 nucleotídeos de adenosina ou ainda mais preferencialmente cerca de 50 a 70 nucleotídeos de adenosina.

[00271] Preferencialmente, a sequência poli(A) na molécula de áci-

do nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode ser derivada de um modelo de DNA por transcrição de RNA *in vitro*.

[00272] Alternativamente, a sequência poli(A) também pode ser obtida *in vitro* por métodos comuns de síntese química, sem necessariamente ser transcrita por um progenitor de DNA.

[00273] Além disso, as sequências poli(A) ou caudas poli(A) podem ser geradas por poliadenilação enzimática da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção usando kits de poliadenilação comercialmente disponíveis e protocolos correspondentes conhecidos na técnica. "Poliadenilação" é tipicamente entendida como a adição de uma sequência poli(A) a uma molécula de ácido nucleico, tal como uma molécula de RNA, por exemplo, aa um mRNA prematuro. A poliadenilação pode ser induzida por um chamado sinal de poliadenilação. Este sinal é preferencialmente localizado dentro de uma extensão de nucleotídeos na extremidade 3' do mRNA a ser poliadenilado.

[00274] Um sinal de poliadenilação tipicamente compreende um hexâmero consistindo em nucleotídeos de adenina e uracil/timina, preferencialmente, a sequência de hexâmero AAUAAA. Outras sequências, preferencialmente sequências de hexâmero, também são concebíveis. A poliadenilação ocorre tipicamente durante o processamento de um pré-mRNA (também chamado de mRNA prematuro). Tipicamente, a maturação de RNA (do pré-mRNA para o mRNA maduro) compreende uma etapa de poliadenilação.

[00275] Por conseguinte, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender um sinal de poliadenilação que transmite poliadenilação a um RNA (transcrito) por fatores de proteína específicos (por exemplo, fator de especificidade de clivagem e poliadenilação (CPSF), fator de estimulação de clivagem (CstF), fatores de clivagem I e II (CF I e CF II), poli(A) polimerase

(PAP)). Neste contexto, um sinal de poliadenilação consenso é preferido compreendendo a sequência consenso de NN(U/T)ANA. Em um aspecto particularmente preferido, o sinal de poliadenilação compreende uma das seguintes sequências: AA(U/T)AAA ou A(U/T)(U/T)AAA (em que uridina geralmente está presente no RNA e timidina geralmente está presente no DNA).

Poli (C)

[00276] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode conter uma cauda poli(C) no terminal 3' de tipicamente cerca de 10 a 200 nucleotídeos de citosina, preferencialmente cerca de 10 a 100 nucleotídeos de citosina, mais preferencialmente cerca de 20 a 70 nucleotídeos de citosina ou ainda mais preferencialmente cerca de 20 a 60 ou ainda 10 a 40 nucleotídeos de citosina.

UTRs

[00277] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender pelo menos um elemento 5'- e/ou 3'-UTR. Um "elemento UTR" compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada da 5'- ou 3'-UTR de qualquer gene de ocorrência natural ou que é derivada de um fragmento, um homólogo ou uma variante da 5'- ou 3'-UTR de um gene. Preferencialmente, elementos de 5'- ou 3'-UTR podem ser heterólogos com a pelo menos uma sequência de codificação da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA. Ainda que elementos de 5'- ou 3'-UTR derivados de genes de ocorrência natural possam ser preferidos, elementos de UTR sinteticamente modificados podem também ser usados no contexto da presente invenção.

3' UTR

[00278] O termo "elemento de 3'UTR" refere-se tipicamente a uma

sequência de ácido nucleico, que compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico derivada de uma 3'UTR ou de uma variante de 3'UTR. De forma geral, o termo "3'-UTR" refere-se a uma parte de uma molécula de ácido nucleico, que é localizada em 3' (isto é, "a jusante") de um quadro de leitura aberto e que não é traduzido em proteína. No contexto da presente invenção, uma 3'-UTR corresponde a uma sequência que é localizada entre o códon de parada da sequência de codificação de proteína, preferencialmente imediatamente 3' para o códon de parada da sequência de codificação de proteína e, opcionalmente, a sequência poli(A) da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção.

[00279] O termo "corresponde a" significa que a sequência de 3'-UTR pode ser uma sequência de RNA, tal como na sequência de mRNA usada para definir a sequência de 3'-UTR, ou uma sequência de DNA, que corresponde a tal sequência de RNA. No contexto da presente invenção, o termo "uma 3'-UTR de um gene", tal como "uma 3'-UTR de um gene de proteína ribossomal", é a sequência que corresponde à 3'-UTR do mRNA maduro derivado deste gene, isto é, o mRNA obtido pela transcrição do gene e maturação do mRNA pré-maduro. O termo "3'-UTR de um gene" abrange a sequência de DNA e a sequência de RNA (sentido e antissentido e madura e imatura) da 3'-UTR.

[00280] Um elemento de 3'UTR no sentido da presente invenção pode representar a 3'UTR de um RNA, preferencialmente um mRNA. Dessa forma, no sentido de apresentar a invenção, preferencialmente, um elemento de 3'UTR pode ser a 3'UTR de um RNA, preferencialmente de um mRNA, ou pode ser o modelo de transcrição para uma 3'UTR de um RNA. Dessa forma, um elemento de 3'UTR preferencialmente é uma sequência de ácido nucleico que corresponde a 3'UTR de um RNA, preferencialmente a 3'UTR de um mRNA, tal como um

mRNA obtido por transcrição de um constructo de vetor geneticamente modificado. De preferência, o elemento de 3'UTR cumpre a função de um 3'UTR ou codifica uma sequência que cumpre a função de 3'UTR.

[00281] Preferencialmente, o pelo menos um elemento de 3'UTR compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico derivada da 3'UTR de um gene de cordado, preferencialmente um gene de vertebrado, mais preferencialmente um gene de mamífero, mais preferencialmente um gene humano, ou uma variante da 3'UTR de um gene de cordado, preferencialmente um gene de vertebrado, mais preferencialmente um gene de mamífero, mais preferencialmente um gene humano.

[00282] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção compreende um elemento de 3'UTR, que pode ser derivável de um gene que se refere a um mRNA com uma meia-vida aprimorada (que provê um mRNA estável), por exemplo, um elemento de 3'UTR, conforme definido e descrito abaixo. Preferencialmente, o elemento de 3'UTR é uma sequência de ácido nucleico derivada de uma 3'UTR de um gene, que preferencialmente codifica um mRNA estável, ou de um homólogo, um fragmento ou uma variante do referido gene.

[00283] Pode ser particularmente preferido que o elemento de 3'UTR compreenda ou consista em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma 3'UTR de um gene selecionado do grupo que consiste em um gene de albumina, um gene de alfa-globina, um gene de beta-globina, um gene de tirosina hidroxilase, um gene de lipoxigenase e um gene de colágeno alfa, tal como o gene de colágeno alfa 1(I), ou de uma variante de 3'UTR de um gene selecionado do grupo que consiste em um gene de albumina, um gene de alfa-globina, um gene de beta-globina, um gene de tirosina hidroxilase, um gene de lipoxigenase, um gene de colágeno alfa, como um gene de colágeno

alfa 1(I) de acordo com a SEQ ID NO: 1369-1390 do pedido de patente WO2013/143700, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência, ou de um homólogo, um fragmento ou uma variante do mesmo.

[00284] O termo "uma sequência de ácido nucleico que é derivada da 3'UTR de um gene [...]" preferencialmente refere-se a uma sequência de ácido nucleico que se baseia na sequência de 3'UTR de um gene [...] ou em uma parte da mesma, tal como na 3'UTR de um gene de albumina, um gene de alfa-globina, um gene de beta-globina, um gene de tirosina hidroxilase, um gene de lipoxigenase, um gene de colágeno alfa, tal como um gene de colágeno alfa 1(I), preferencialmente de um gene de albumina ou em uma parte da mesma. Este termo inclui sequências correspondentes à sequência inteira da variante da 3'UTR de um gene, isto é, a sequência de variante 3'UTR de comprimento total de um gene, e sequências correspondente a um fragmento da sequência de variante 3'UTR de um gene. Um fragmento neste contexto preferencialmente consiste em uma extensão contínua de nucleotídeos correspondente à extensão contínua de nucleotídeos na variante 3'UTR de comprimento total, que representa pelo menos 20%, preferencialmente pelo menos 30%, mais preferencialmente pelo menos 40%, mais preferencialmente pelo menos 50%, ainda mais preferencialmente pelo menos 60%, ainda mais preferencialmente pelo menos 70%, ainda mais preferencialmente pelo menos 80%, e mais preferencialmente pelo menos 90% da variante 3'UTR de comprimento total. Tal fragmento de uma variante, no sentido da presente invenção, é preferencialmente um fragmento funcional de uma variante conforme descrito neste documento.

3' UTRs Derivadas de Albumina

[00285] Preferencialmente, o elemento de 3'UTR pode compreender ou consistir em uma sequência de ácido nucleico que é derivada

de uma 3'UTR de um gene de albumina, preferencialmente um gene de albumina de vertebrado, mais preferencialmente um gene de albumina de mamífero, mais preferencialmente um gene de albumina humano de acordo com a SEQ ID NO: 3073 ou a sequência de RNA correspondente (SEQ ID NO: 3074).

[00286] 3'UTR de albumina humana SEQ ID NO: 3073:

CATCACATTT AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG
AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTTT
CTTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCTG TCTAAAAAAC
ATAAATTTCT TTAATCATTT TGCCTCTTTT CTCTGTGCTT
CAATTAATAA AAAATGGAAA GAATCT (correspondente à SEQ ID
NO: 1369 do pedido de patente PCT/EP2013/000938 publicado sob o
WO2013/143700).

[00287] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender um elemento de 3'-UTR compreendendo uma sequência de RNA correspondente derivada dos ácidos nucleicos de acordo com as SEQ ID NOs: 1369-1390 do pedido de patente WO2013/143700 ou um fragmento, homólogo ou variante da mesma.

[00288] Preferencialmente, o elemento de 3'UTR pode compreender a sequência de ácido nucleico derivada de um fragmento do gene de albumina humano de acordo com a SEQ ID NO: 3075 ou 3077:

3'UTR de albumina7

CATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAG
AAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCGTTGGT
GTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTT
TGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCT
(SEQ ID NO: 3075 correspondente à SEQ ID NO: 1376 do pedido de
patente WO2013/143700)

[00289] O elemento de 3'UTR da molécula de ácido nucleico artifi-

cial, preferencialmente RNA, da invenção pode preferencialmente compreender ou consistir em uma sequência de RNA correspondente da sequência de ácido nucleico de acordo com a SEQ ID NO: 3076 ou 3078.

3'UTRs Derivadas de Globina

[00290] Em outras modalidades particularmente preferidas, o elemento de 3'UTR compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico que é derivada de uma 3'UTR de um gene de alfa-globina, preferencialmente um gene de alfa- ou beta-globina de vertebrado, mais preferencialmente, um gene de alfa- ou beta-globina de mamífero, mais preferencialmente, um gene de alfa- ou beta-globina humano de acordo com a SEQ ID NO: 3065, 3067 ou 3069 ou as sequências de RNA correspondentes:

3'-UTR de hemoglobina de *homo sapiens*, alfa 1 (HBA1)

GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCC
CCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTG
AATAAAGTCTGAGTGGGCGGC

(SEQ ID NO: 3065 correspondente à SEQ ID NO: 1370 do pedido de patente WO2013/143700)

3'-UTR de hemoglobina de *homo sapiens*, alfa 2 (HBA2)

GCTGGAGCCTCGGTAGCCGTTCTCCTGCCCGCTGGGCCTCCCA
ACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGGCCCTTCCTGGTCTTTGA
ATAAAGTCTGAGTGGGCAG

(SEQ ID NO: 3067 correspondente à SEQ ID NO: 1371 do pedido de patente WO2013/143700)

3'-UTR de hemoglobina de *homo sapiens*, beta (HBB)

GCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCTTTGTTCC
CTAAGTCCAATACTAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAG
CATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTCATTGC

(SEQ ID NO: 3069 correspondente à SEQ ID NO: 1372 do pedido de

patente WO2013/143700)

[00291] Por exemplo, o elemento de 3'UTR pode compreender ou consistir na porção de ligação a complexo alfa central da 3'UTR de um gene de alfa-globina, tal como de um gene de alfa-globina humano, ou um homólogo, um fragmento, ou uma variante de um gene de alfa-globina, preferencialmente de acordo com a SEQ ID NO: 3071:

[00292] Porção de ligação a complexo alfa central da 3'UTR de um gene de alfa-globina ("muag"):

GCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCG

(SEQ ID NO: 3071 correspondente à SEQ ID NO: 1393 do pedido de patente WO2013/143700).

5' UTR

[00293] Uma "5'-UTR" é tipicamente entendido como uma seção específica de RNA mensageiro (mRNA). Está localizada em 5' do quadro de leitura aberto do mRNA. Tipicamente, a 5'-UTR começa com o sítio de início transcricional e encerra um nucleotídeo antes do códon de início do quadro de leitura aberto. A 5'-UTR pode compreender elementos para controlar a expressão de genes, também chamados de elementos reguladores. Tais elementos reguladores podem ser, por exemplo, sítios de ligação ribossômica. A 5'-UTR pode ser modificada pós-transcricionalmente, por exemplo, pela adição de uma cap 5'. No contexto da presente invenção, uma 5'-UTR corresponde à sequência de um mRNA maduro, que está localizado entre a cap 5' e o códon de início. Preferencialmente, a 5'-UTR corresponde à sequência, que se estende de um nucleotídeo localizado em cap 3' a 5', preferencialmente do nucleotídeo localizado imediatamente em cap 3' a 5', para um nucleotídeo localizado em 5' para o códon inicial da sequência de codificação de proteína, preferencialmente para o nucleotídeo localizado imediatamente em 5' para o códon de início da sequência de codificação de proteína. O nucleotídeo localizado imediatamente

em cap 3' a 5' de um mRNA maduro tipicamente corresponde ao sítio de início da transcrição. O termo "corresponde a" significa que a sequência de 5'-UTR pode ser uma sequência de RNA, tal como na sequência de mRNA usada para definir a sequência de 5'-UTR, ou uma sequência de DNA, que corresponde a essa sequência de RNA. No contexto da presente invenção, o termo "uma 5'-UTR de um gene" é a sequência que corresponde a 5'-UTR do mRNA maduro derivado desse gene, isto é, o mRNA obtido pela transcrição do gene e maturação do mRNA pré-maduro. O termo "5'-UTR de um gene" abrange a sequência de DNA e a sequência de RNA da 5'-UTR. Pelas modalidades da invenção, tal 5'-UTR pode ser fornecida no terminal 5' para a sequência de codificação. Seu comprimento é tipicamente inferior a 500, 400, 300, 250 ou inferior a 200 nucleotídeos. Em outras modalidades, seu comprimento pode ser na faixa de pelo menos 10, 20, 30 ou 40, preferencialmente até 100 ou 150, nucleotídeos.

[00294] No contexto da presente invenção, 5'UTRs compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada da 5'UTR de um gene TOP ou que é derivada de um fragmento, homólogo ou variante da 5'UTR de um gene TOP, podem ser particularmente preferidas.

[00295] O trato oligopirimidina 5'terminal (TOP) é tipicamente uma extensão de nucleotídeos de pirimidina localizada na região terminal 5' de uma molécula de ácido nucleico, tal como a região terminal 5' de determinadas moléculas de mRNA ou a região terminal 5' de uma entidade funcional, por exemplo, a região transcrita, de determinados genes. A sequência inicia com uma citidina, que geralmente corresponde ao sítio de início de transcrição, e é seguida por uma extensão de geralmente cerca de 3 a 30 nucleotídeos de pirimidina. Por exemplo, o TOP pode compreender 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ou ainda mais nu-

cleotídeos. A extensão de pirimidina e, assim, o TOP 5' encerra um nucleotídeo 5' para o primeiro nucleotídeo de purina localizado a jusante do TOP. Um mRNA contendo um trato de oligopirimidina 5'terminal é frequentemente referido como "mRNA TOP". Por conseguinte, os genes que fornecem esses RNAs mensageiros são referidos como "genes TOP". As sequências TOP, por exemplo, foram encontradas em genes e mRNAs que codificam fatores de alongamento de peptídeo e proteínas ribossomais.

[00296] Os genes TOP são tipicamente caracterizados pela presença de um trato de oligopirimidina 5'terminal (TOP). Além disso, a maioria dos genes TOP é caracterizada por uma regulação translacional associada a crescimento. No entanto, também os genes TOP com uma regulação translacional específica de tecido são conhecidos. Como definido acima, a 5'UTR de um gene TOP corresponde à sequência de uma 5'UTR de um mRNA maduro derivado de um gene TOP, que preferencialmente se estende do nucleotídeo localizado em cap 3' a 5' para o nucleotídeo localizado em 5' para o códon inicial. Uma 5'UTR de um gene TOP tipicamente não compreende nenhum códon de início, de preferência nenhum AUG upstream (uAUGs) ou quadros de leitura abertos upstream (uORFs). Assim, os AUGs a montante e os quadros de leitura abertos a montante são tipicamente entendidos como AUGs e quadros de leitura abertos que ocorrem em 5' no codon de início (AUG) do quadro de leitura aberto que deve ser traduzido. As 5'UTRs dos genes TOP são geralmente muito curtos. Os comprimentos das 5'UTRs de genes TOP podem variar entre 20 nucleotídeos até 500 nucleotídeos, e possuem tipicamente menos do que cerca de 200 nucleotídeos, preferencialmente menos do que cerca de 150 nucleotídeos, mais preferencialmente menos do que cerca de 100 nucleotídeos. 5'UTRs exemplificativas de genes TOP no sentido da presente invenção são as sequências de ácido nucleico que se estendem do

nucleotídeo na posição 5 para o nucleotídeo localizado imediatamente em 5' para o código de início (por exemplo, ATG) nas sequências de acordo com as SEQ ID NOs: 1-1363 do pedido de patente WO2013/143700, cuja divulgação é aqui incorporada por referência. Neste contexto, um fragmento particularmente preferido de uma 5'UTR de um gene TOP é uma 5'UTR de um gene TOP sem o motivo 5'TOP. Os termos "5'UTR de um gene TOP" ou "5'-TOP UTR" referem-se preferencialmente à 5'UTR de um gene TOP de ocorrência natural.

[00297] No contexto da presente invenção, um "motivo TOP" é uma sequência de ácido nucleico que corresponde a um 5'TOP como definido acima. Dessa forma, um motivo TOP no contexto da presente invenção é preferencialmente uma extensão de nucleotídeos de pirimidina com um comprimento de 3-30 nucleotídeos. Preferencialmente, o motivo TOP consiste pelo menos 3 nucleotídeos de pirimidina, preferencialmente pelo menos 4 nucleotídeos de pirimidina, preferencialmente pelo menos 5 nucleotídeos de pirimidina, mais preferencialmente pelo menos 6 nucleotídeos, mais preferencialmente pelo menos 7 nucleotídeos, mais preferencialmente pelo menos 8 nucleotídeos de pirimidina, em que a extensão de nucleotídeos de pirimidina começa preferencialmente em sua extremidade 5' com um nucleotídeo de citosina. Nos genes TOP e mRNAs TOP, o motivo TOP inicia preferencialmente na extremidade 5' com o sítio de início da transcrição e termina um nucleotídeo 5' para o primeiro resíduo de purina no referido gene ou mRNA. Um motivo TOP no sentido da presente invenção é preferencialmente localizado na extremidade 5' de uma sequência que representa uma 5'UTR, ou na extremidade 5' de uma sequência que codifica uma 5'UTR. Dessa forma, preferencialmente, uma extensão de 3 ou mais nucleotídeos de pirimidina é denominada "motivo TOP" no sentido da presente invenção, se essa extensão for localizada na 5'extremidade de uma respectiva sequência, tal como a molécula de

ácido nucleico artificial, o elemento de 5'UTR da molécula de ácido nucleico artificial, ou a sequência de ácido nucleico que é derivada da 5'UTR de um gene TOP conforme descrito neste documento. Em outras palavras, uma extensão de 3 ou mais nucleotídeos de pirimidina, que não está localizada na extremidade 5' de uma 5'UTR ou um elemento de 5'UTR, mas em qualquer lugar dentro de uma 5'UTR ou elemento de 5'UTR, preferencialmente não é referida como "motivo TOP".

[00298] Preferencialmente, o elemento de 5'UTR da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode não compreender um motivo TOP ou um 5'TOP, como definido acima.

[00299] A sequência de ácido nucleico do elemento de 5'UTR, que derivada de uma 5'UTR de um gene TOP, pode preferencialmente terminar em sua extremidade 3' com um nucleotídeo localizado na posição 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 a montante do códon inicial (por exemplo, A(U/T)G) do gene ou mRNA do qual é derivado. Por exemplo, o elemento de 5'UTR pode preferencialmente não compreender nenhuma parte da sequência de codificação de proteína.

[00300] Portanto, preferencialmente, a única parte de codificação de aminoácido da pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, pode ser fornecida por sua região de codificação.

[00301] A sequência de ácido nucleico derivada da 5'UTR de um bgene TOP pode ser preferencialmente derivada de um gene TOP eucariótico, preferencialmente um gene TOP de plantas ou animais, mais preferencialmente um gene TOP de cordado, ainda mais preferencialmente um gene TOP de vertebrado, mais preferencialmente um gene TOP de mamífero, tal como um gene TOP humano.

[00302] Por exemplo, o elemento de 5'UTR pode preferencialmente ser selecionado de elementos de 5'-UTR que compreendem ou consis-

tem em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma sequência de ácido nucleico selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 e SEQ ID NO: 1422 do pedido de patente WO2013/143700, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência, dos homólogos das SEQ ID NOs: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 e SEQ ID NO: 1422 do pedido de patente WO2013/143700, de uma variante da mesma, ou preferencialmente de uma sequência de RNA correspondente. O termo "homólogos das SEQ ID NOs: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 e SEQ ID NO: 1422 do pedido de patente WO2013/143700" refere-se a sequências de outras espécies que não de *homo sapiens*, que são homólogas às sequências de acordo com as SEQ ID NOs: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 e SEQ ID NO: 1422 do pedido de patente WO2013/143700.

[00303] Preferencialmente, o elemento de 5'UTR da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender ou consistir em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma sequência de ácido nucleico que se estende da posição de nucleotídeo 5 (isto é, o nucleotídeo que está localizado na posição 5 na sequência) para a posição de nucleotídeo imediatamente em 5' para o códon de início (localizado na extremidade 3' das sequências), por exemplo, a posição de nucleotídeo imediatamente em 5' para a sequência ATG, de uma sequência de ácido nucleico selecionada das SEQ ID NOs: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 e SEQ ID NO: 1422 do pedido de patente WO2013/143700, dos homólogos das SEQ ID NOs: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 e SEQ ID NO: 1422 do pedido de patente WO2013/143700 de uma variante das mesmas, ou uma sequência de RNA correspondente. É particularmente preferido que o elemento de 5'UTR seja derivado de uma sequência de ácido nucleico que se estende da posição de nu-

cleotídeo imediatamente em 3' a 5'TOP para a posição de nucleotídeo imediatamente 5' ao códon de início (localizado na extremidade 3' das sequências), por exemplo, a posição do nucleotídeo imediatamente em 5' para a sequência ATG, de uma sequência de ácido nucleico selecionada das SEQ ID NOs: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID NO: 1421 e SEQ ID NO: 1422 do pedido de patente WO2013/143700, dos homólogos das SEQ ID NOs: 1-1363, SEQ ID NO: 1395, SEQ ID No: 1421 e SEQ ID NO: 1422 do pedido de patente WO2013/143700, de uma variante das mesmas, ou uma sequência de RNA correspondente.

[00304] Pode ser particularmente preferido que o elemento de 5'UTR inclua ou consista em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma 5'UTR de um gene TOP codificando uma proteína ribossomal ou de uma variante de uma 5'UTR de um gene TOP codificando uma proteína ribossomal. Por exemplo, o elemento de 5'UTR pode preferencialmente compreender ou consistir em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma 5'UTR de uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 67, 170, 193, 244, 259, 554, 650, 675, 700, 721, 913, 1016, 1063, 1120, 1138 e 1284-1360 do pedido de patente WO2013/143700, uma sequência de RNA correspondente, um homólogo da mesma ou uma variante da mesma conforme descrito neste documento, preferencialmente sem o motivo 5'TOP. Conforme descrito acima, uma sequência que se estende da posição 5 para o nucleotídeo imediatamente em 5' ao ATG (que está localizado na extremidade 3' das sequências) corresponde à 5'UTR das sequências referidas.

[00305] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode, assim, compreender um elemento de 5'UTR, que compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada da 5'UTR de um gene TOP de vertebrado, tal como um

mamífero, por exemplo, um gene TOP humano, selecionado de RPSA, RPS2, RPS3, RPS3A, RPS4, RPS5, RPS6, RPS7, RPS8, RPS9, RPS10, RPS11, RPS12, RPS13, RPS14, RPS15, RPS15A, RPS16, RPS17, RPS18, RPS19, RPS20, RPS21, RPS23, RPS24, RPS25, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPS30, RPL3, RPL4, RPL5, RPL6, RPL7, RPL7A, RPL8, RPL9, RPL10, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL17, RPL18, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL22, RPL23, RPL23A, RPL24, RPL26, RPL27, RPL27A, RPL28, RPL29, RPL30, RPL31, RPL32, RPL34, RPL35, RPL35A, RPL36, RPL36A, RPL37, RPL37A, RPL38, RPL39, RPL40, RPL41, RPLP0, RPLP1, RPLP2, RPLP3, RPLP0, RPLP1, RPLP2, EEF1A1, EEF1B2, EEF1D, EEF1G, EEF2, EIF3E, EIF3F, EIF3H, EIF2S3, EIF3C, EIF3K, EIF3EIP, EIF4A2, PABPC1, HNRNPA1, TPT1, TUBB1, UBA52, NPM1, ATP5G2, GNB2L1, NME2, UQCRB, ou de um homólogo ou variante da mesma, em que preferencialmente o elemento de 5'UTR não compreende um motivo TOP ou o 5'TOP dos referidos genes, e em que opcionalmente o elemento de 5'UTR começa em sua extremidade 5' com um nucleotídeo localizado na posição 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 a jusante do trato de oligopirimidina 5'terminal (TOP) e em que opcionalmente o elemento de 5'UTR que é derivado de uma 5'UTR de um gene TOP termina em sua extremidade 3' com um nucleotídeo localizado na posição 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 a montante do códon de início (A(U/T)G) do gene do qual é derivado.

[00306] Preferencialmente, o elemento de 5'UTR pode compreender ou consistir em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada da 5'UTR de um gene Large 32 de proteína ribossomal (RPL32), um gene Large 35 de proteína ribossomal (RPL35), um gene Large 21 de proteína ribossomal (RPL21), uma ATP sintase, transporte H⁺, complexo F1 mitocondrial, subunidade alfa 1, gene do músculo cardíaco (ATP5A1), um gene hidroxisteroide (17-beta) desidrogenase 4 (HSD17B4), um gene

induzido por androgênios 1 (AIG1), gene da subunidade Vic de citocromo c oxidase (COX6C) ou um gene de N-acilesfingosina amidohidrolase (ceramidase ácida) (ASAH1) ou uma variante do mesmo, preferencialmente de um gene Large 32 de proteína ribossomal de vertebrados (RPL32), um gene Large 35 de proteína ribossomal de vertebrados (RPL35), um gene Large 21 de proteína ribossomal de vertebrados (RPL21), uma ATP sintase de vertebrados, transporte H⁺, complexo F1 mitocondrial, subunidade alfa 1, gene do músculo cardíaco (ATP5A1), um hidroxisteroide de vertebrado (17-beta) desidrogenase 4 (HSD17B4), um gene 1 induzido por androgênio de vertebrado (AIG1), um gene da subunidade Vlc do citocromo c oxidase de vertebrado (COX6C), ou um gene de N-acilesfingosina amidohidrolase de vertebrado (ácido ceramidase) 1 (ASAH1) ou uma variante do mesmo, mais preferencialmente de um gene Large 32 de proteína ribossomal de mamífero (RPL32), um gene Large 35 de proteína ribossomal de mamífero (RPL35), um gene Large 21 de proteína ribossomal de mamífero (RPL21), uma ATP sintase de mamífero, transporte H⁺, complexo F1 mitocondrial, subunidade alfa 1, gene do músculo cardíaco (ATP5A1), um gene hidroxisteroide (17-beta) desidrogenase 4 de mamífero (HSD17B4), um gene induzido por androgênio de mamífero 1 (AIG1), um gene da subunidade Vic do citocromo c oxidase de mamífero (COX6C) ou um gene de N-acilesfingosina amidohidrolase de mamífero (ácido ceramidase) 1 (ASAH1) ou uma variante do mesmo, mais preferencialmente de um gene Large 32 de proteína ribossomal humana (RPL32), um gene Large 35 de proteína ribossomal humana (RPL35), um gene Large 21 de proteína ribossomal humana (RPL21), uma ATP sintase humana, transporte H⁺, complexo mitocondrial F1, subunidade alfa 1, gene do músculo cardíaco (ATP5A1), gene hidroxisteroide (17-beta) desidrogenase 4 humano (HSD17B4), um gene induzido por androgênio humano 1 (AIG1), um gene da subunidade

Vlc do citocromo c oxidase humano (COX6C), ou um gene da N-acilesfingosina amidohidrolase humano 1 (ácido ceramidase) 1 (ASAH1) ou de uma variante do mesmo, em que preferencialmente o elemento de 5'UTR não compreende o 5'TOP do referido gene.

5' UTR Derivada de ATP5A1

[00307] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender um elemento de 5'UTR que compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma 5'UTR de um gene TOP codificando uma subunidade alfa de ATP sintase mitocondrial ou de um homólogo ou variante de uma 5'UTR de um gene TOP codificando uma subunidade alfa de ATP sintase mitocondrial, preferencialmente sem o motivo 5'TOP.

[00308] Neste contexto, o elemento de 5'UTR preferencialmente compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico que é derivada da 5'UTR de um gene de subunidade alfa da ATP sintase mitocondrial, preferencialmente de um gene de subunidade alfa da ATP sintase mitocondrial de vertebrado (ATP5A1), mais preferencialmente a gene da subunidade alfa da ATP sintase mitocondrial de mamífero (ATP5A1), mais preferencialmente de um gene da subunidade alfa da ATP sintase mitocondrial humana (ATP5A1), ou de uma variante da 5'UTR de um gene da subunidade alfa da ATP sintase mitocondrial, preferencialmente de um gene da subunidade alfa da ATP sintase mitocondrial de vertebrado (ATP5A1), mais preferencialmente um gene da subunidade alfa da ATP sintase mitocondrial de mamífero (ATP5A1), mais preferencialmente um gene da subunidade alfa da ATP sintase mitocondrial humano (ATP5A1), em que preferencialmente o elemento de 5'UTR não compreende o 5'TOP do referido gene.

[00309] Por conseguinte, em uma modalidade particularmente preferida, o elemento de 5'UTR compreende ou consiste em uma se-

quência de ácido nucleico, que tem uma identidade de pelo menos cerca de 40%, preferencialmente pelo menos cerca de 50%, preferencialmente pelo menos cerca de 60%, preferencialmente pelo menos cerca de 70%, mais preferencialmente pelo menos cerca de 80%, mais preferencialmente pelo menos cerca de 90%, ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 95%, ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 99% com a sequência de ácido nucleico de acordo com a SEQ ID NO: 3063 (5'-UTR de ATP5A1 sem o trato de oligopirimidina 5' terminal: GCGGCTCGGCCATTTTGTCCCAGTCAGTCCG-GAGGCTGCGGCTGCAGAAGTACCGCCTGCGGAGTAACTGCAAAG; correspondente à SEQ ID NO: 1414 do pedido de patente WO2013/143700) ou preferencialmente com uma sequência de RNA correspondente, ou em que o pelo menos um elemento de 5'UTR compreende ou consiste em um fragmento de uma sequência de ácido nucleico que tem uma identidade de pelo menos cerca de 40%, preferencialmente pelo menos cerca de 50%, preferencialmente pelo menos cerca de 60%, preferencialmente pelo menos cerca de 70%, mais preferencialmente pelo menos cerca de 80%, mais preferencialmente pelo menos cerca de 90%, ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 95%, ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 99% com a sequência de ácido nucleico de acordo com a SEQ ID NO: 3063 ou, mais preferencialmente, com uma sequência de RNA correspondente, em que, preferencialmente, o fragmento é conforme descrito acima, isto é, sendo uma extensão contínua de nucleotídeos representando pelo menos 20% etc. da 5'UTR de comprimento total. Preferencialmente, o fragmento exibe um comprimento de pelo menos cerca de 20 nucleotídeos ou mais, preferencialmente pelo menos cerca de 30 nucleotídeos ou mais, mais preferencialmente pelo menos cerca de 40 nucleotídeos ou mais. Preferencialmente, o fragmento é um fragmento funcional conforme descrito neste documento.

5' UTR derivado de L32

[00310] Preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender um elemento de 5'UTR que compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma 5'UTR de um gene TOP codificando uma proteína Large ribossomal (RPL) ou de um homólogo ou variante de uma 5'UTR de um gene TOP codificando uma proteína Large ribossomal (RPL). Por exemplo, o elemento de 5'UTR compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma 5'UTR de uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, 1358, 1421 e 1422 do pedido de patente WO2013/143700, uma sequência de RNA correspondente, um homólogo da mesma, ou uma variante da mesma conforme descrito neste documento, preferencialmente sem o motivo 5'TOP.

[00311] Neste contexto, o elemento de 5'UTR pode preferencialmente compreender ou consistir em uma sequência de ácido nucleico que é derivada da 5'UTR de um gene Large 32 de proteína ribossomal, preferencialmente de um gene Large 32 de proteína ribossomal de vertebrado (L32), mais preferencialmente de um gene Large 32 de proteína ribossomal de mamífero (L32), mais preferencialmente de um gene Large 32 de proteína ribossomal humano (L32), ou de uma variante da 5'UTR de um gene Large 32 de proteína ribossomal, preferencialmente de um gene Large 32 de proteína ribossomal de vertebrado (L32), mais preferencialmente de um gene Large 32 de proteína ribossomal de mamífero (L32), mais preferencialmente de um gene Large 32 de proteína ribossomal humano (L32), em que preferencialmente o elemento de 5'UTR não compreende o 5'TOP do referido gene.

[00312] Por conseguinte, o elemento de 5'UTR pode preferencialmente compreender ou consistir em uma sequência de ácido nucleico,

que tem uma identidade de pelo menos cerca de 40%, preferencialmente pelo menos cerca de 50%, preferencialmente pelo menos cerca de 60%, preferencialmente pelo menos cerca de 70%, mais preferencialmente pelo menos cerca de 80%, mais preferencialmente pelo menos cerca de 90%, ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 95%, ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 99% para a sequência de ácido nucleico de acordo com a SEQ ID NO: 3061 (5'-UTR de proteína ribossomal Large 32 humana sem o trato de oligopirimidina 5' terminal: GGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGCCATCTCCTTCTCGGCATC; correspondente à SEQ ID NO: 1368 do pedido de patente WO2013/143700) ou preferencialmente a uma sequência de RNA correspondente, ou em que o pelo menos um elemento de 5'UTR compreende ou consiste em um fragmento de uma sequência de ácido nucleico que tem uma identidade de pelo menos cerca de 40%, preferencialmente pelo menos cerca de 50%, preferencialmente pelo menos cerca de 60%, preferencialmente pelo menos cerca de 70%, mais preferencialmente pelo menos cerca de 80%, mais preferencialmente pelo menos cerca de 90%, ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 95%, ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 99% com a sequência de ácido nucleico de acordo com a SEQ ID NO: 3061 ou mais preferencialmente com uma sequência de RNA correspondente, em que, preferencialmente, o fragmento é conforme descrito acima, isto é, sendo uma extensão contínua de nucleotídeos representando pelo menos 20% etc. da 5'UTR de comprimento total. Preferencialmente, o fragmento exibe um comprimento de pelo menos cerca de 20 nucleotídeos ou mais, preferencialmente pelo menos cerca de 30 nucleotídeos ou mais, mais preferencialmente pelo menos cerca de 40 nucleotídeos ou more. Preferencialmente, o fragmento é um fragmento funcional conforme descrito neste documento.

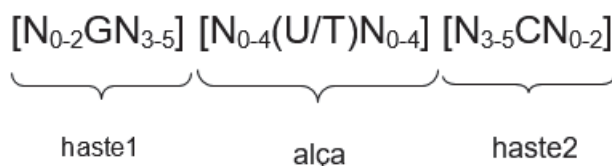
Haste-alça de Histona

[00313] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção compreende uma estrutura/sequência de haste-alça de histona.

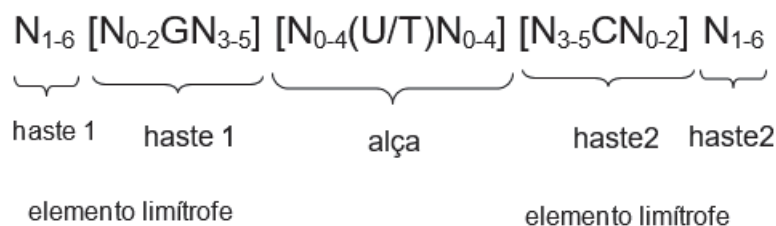
[00314] Tais sequências de haste-alça de histona são preferencialmente selecionadas das sequências de haste-alça de histona conforme divulgado no WO 2012/019780, a descrição do qual é aqui incorporado por referência.

[00315] Uma sequência de haste-alça de histona, adequada para ser usadas dentro da presente invenção, é preferencialmente selecionada de pelo menos uma das seguintes Fórmulas (II) ou (III):

fórmula (II) (sequência de estrutura de haste-alça sem elementos limítrofes de haste):



fórmula (III) (sequência de estrutura de haste-alça com elementos limítrofes de haste):



em que:

elemento limítrofes de haste1 ou haste2 N₁₋₆ são uma sequência consecutiva de 1 a 6, preferencialmente de 2 a 6, mais preferencialmente de 2 a 5, ainda mais preferencialmente de 3 a 5, mais preferencialmente de 4 a 5 ou 5 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C, ou um análogo de nucleotídeo do mesmo;

haste1 $[N_{0-2}GN_{3-5}]$ é reversa complementar ou parcialmente reversa complementar com o elemento haste2, e é uma sequência consecutiva entre de 5 a 7 nucleotídeos;

em que N_{0-2} é uma sequência consecutiva de 0 a 2, preferencialmente de 0 a 1, mais preferencialmente de 1 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo;

em que N_{3-5} é uma sequência consecutiva de 3 a 5, preferencialmente de 4 a 5, mais preferencialmente de 4 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo, e

em que G é guanossina ou um análogo da mesma, e pode ser opcionalmente substituída por uma citidina ou um análogo da mesma, desde que sua citidina de nucleotídeo complementar na haste2 seja substituída por guanossina;

sequência de alça $[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]$ é localizada entre os elementos haste1 e haste2, e é uma sequência consecutiva de 3 a 5 nucleotídeos, mais preferencialmente de 4 nucleotídeos;

em que cada N_{0-4} é, independentemente do outro, uma sequência consecutiva de 0 a 4, preferencialmente de 1 a 3, mais preferencialmente de 1 a 2 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo; e

em que U/T representa uridina ou, opcionalmente, timidina;

haste2 $[N_{3-5}CN_{0-2}]$ é reversa complementar ou parcialmente reversa complementar com o elemento haste1, e é uma sequência consecutiva entre de 5 a 7 nucleotídeos;

em que N_{3-5} é uma sequência consecutiva de 3 a 5, preferencialmente de 4 a 5, mais preferencialmente de 4 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo sele-

cionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo;

em que N_{0-2} é uma sequência consecutiva de 0 a 2, preferencialmente de 0 a 1, mais preferencialmente de 1 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G ou C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo; e

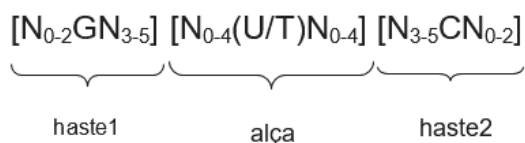
em que C é citidina ou um análogo da mesma, e pode ser opcionalmente substituída por uma guanosina ou um análogo da mesma desde que seu nucleosídeo guanosina complementar na haste1 seja substituído por citidina;

em que

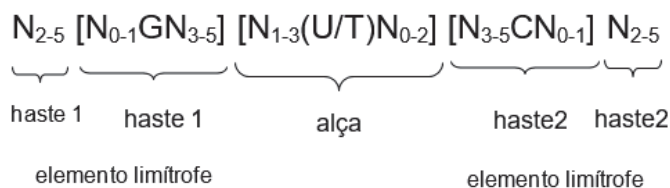
haste1 e haste2 são capazes de pareamento de bases um com o outro formando uma sequência reversa complementar, em que o pareamento de bases pode ocorrer entre haste1 e haste2, por exemplo, por pareamento de bases Watson-Crick de nucleotídeos A e U/T ou G e C ou por pareamento de bases não Watson-Crick, por exemplo, pareamento de bases wobble, pareamento de bases Watson-Crick reverso, pareamento de bases Hoogsteen, pareamento de bases Hoogsteen reverso ou são capazes de pareamento de bases um com o outro formando uma sequência parcialmente reversa complementar, em que um pareamento de bases incompleto pode ocorrer entre haste1 e haste2, com base em que uma ou mais bases em uma haste não têm uma base complementar na sequência complementar reversa da outra haste.

[00316] De acordo com outra modalidade preferida, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender pelo menos uma sequência de haste-alça de histona de acordo com pelo menos uma das seguintes fórmulas (IIa) ou (IIIa):

fórmula (IIa) (sequência de estrutura de haste-alça sem elementos limítrofes de haste):



fórmula (IIIa) (sequência de estrutura de haste-alça com elementos limítrofes de haste):

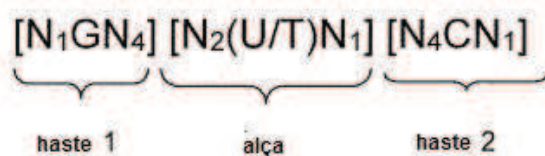


em que

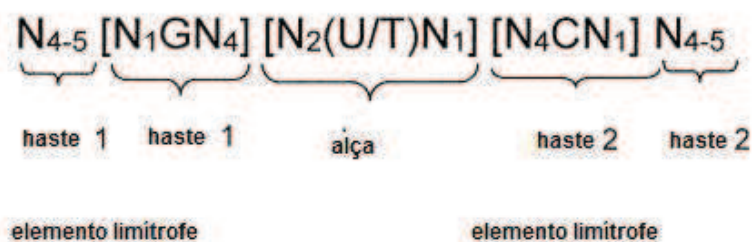
N, C, G, T e U são como definidos acima.

[00317] De acordo com uma modalidade ainda mais particularmente preferida, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode compreender pelo menos uma sequência de haste-alça de histona de acordo com pelo menos uma das seguintes fórmulas (IIb) ou (IIIb):

fórmula (IIb) (sequência de estrutura de haste-alça sem elementos limítrofes de haste)



fórmula (IIIb) (sequência de estrutura de haste-alça com elementos limítrofes de haste):



em que:

N, C, G, T e U são como definidos acima.

[00318] Uma sequência de haste-alça de histona particularmente preferida é a sequência CAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 3079) ou, mais preferencialmente, a sequência de RNA correspondente CAAAGGCUCUUUUCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 3080).

a. Constructos

[00319] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, que compreende pelo menos uma sequência de codificação, como definido neste documento, preferencialmente compreende pelo menos uma 5' UTR e/ou pelo menos uma 3' UTR, conforme descrito neste documento, e opcionalmente pelo menos uma estrutura de haste-alça de histona.

[00320] A 3' UTR da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção (ou qualquer outro ácido nucleico, em particular, RNA, como definido neste documento) pode ainda compreender uma sequência poli(A) e/ou poli(C) como definido neste documento. Os elementos simples da 3' UTR podem ocorrer ali em qualquer ordem de 5' para 3' ao longo da sequência da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção.

[00321] Além disso, outros elementos, conforme descrito neste documento, podem também estar contidos, tais como uma sequência de estabilização, conforme definido neste documento (por exemplo, derivada da UTR de um gene de globina), sequências IRES etc. Cada um dos elementos pode também ser repetido na molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pelo menos uma vez (particularmente, em constructos di- ou multicistrônicos), por exemplo, duas vezes ou mais. Como um exemplo, os elementos simples podem estar presentes na molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção na seguinte ordem:

5'-sequência de codificação-estrutura de haste-alça de histona-sequência poli(A)/(C)-3'; ou

5'-sequência de codificação-sequência poli(A)/(C)-estrutura de haste-alça de histona-3'; ou

5'-sequência de codificação-estrutura de haste-alça de histona-sinal de poliadenilação-3'; ou

5'-sequência de codificação-sinal de poliadenilação- estrutura de haste-alça de histona-3'; ou

5'-sequência de codificação-estrutura de haste-alça de histona-estrutura de haste-alça de histona-sequência poli(A)/(C)-3'; ou

5'-sequência de codificação-estrutura de haste-alça de histona-estrutura de haste-alça de histona-sinal de poliadenilação- 3'; ou

5'-sequência de codificação-sequência de estabilização-sequência poli(A)/(C)-estrutura de haste-alça de histona-3'; ou

5'-sequência de codificação-sequência de estabilização-sequência poli(A)/(C)-sequência poli(A)/(C)-estrutura de haste-alça de histona-3'; etc.

[00322] De acordo com outras modalidades, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, preferencialmente ainda compreende pelo menos um dos seguintes elementos estruturais: uma estrutura haste-alça de histona, preferencialmente uma haste-alça de histona em sua região 3' não traduzida; uma estrutura cap 5'; uma cauda poli-A; ou uma sequência poli(C).

[00323] De acordo com algumas modalidades, além dos (poli-)peptídeos ou proteínas descritos neste documento, outro peptídeo ou proteína é codificado por pelo menos uma sequência de codificação, como definido neste documento, em que o outro peptídeo ou proteína é preferencialmente nenhuma proteína de histona, nenhuma proteína repórter (por exemplo, Luciferase, GFP e suas variantes (tais como eGFP, RFP ou BFP), e/ou nenhum marcador ou proteína de seleção, incluindo alfa-globina, galactoquinase e Xantina:Guanina fosforribosil transferase (GPT), hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGPRT), beta-

galactosidase, galactoquinase, fosfatase alcalina, fosfatase alcalina embrionária secretada (SEAP) ou um gene de resistência (tal como um gene de resistência contra neomicina, puromicina, higromicina e zeocina). Em modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, não codifica um gene repórter ou um gene marcador. Em modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, não codifica luciferase. Em outras modalidades, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, não codifica GFP ou uma variante da mesma.

[00324] Especificamente, moléculas de ácido nucleico artificial, em particular, RNAs, de acordo com a invenção, podem compreender preferencialmente na direção 5' para 3', os seguintes elementos:

a) uma estrutura cap 5', preferencialmente m7GpppN ou Cap1

b) um elemento de 5'-UTR, que compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma 5'-UTR, como definido neste documento, preferencialmente compreendendo uma sequência de ácido nucleico correspondente à sequência de ácido nucleico de acordo com a SEQ ID NO: 3061, 3063, ou um homólogo, fragmento ou variante da mesma;

c) pelo menos uma sequência de codificação como definido neste documento;

d) um elemento de 3'-UTR, que compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico, que é derivada de uma 3'-UTR, como definido neste documento, preferencialmente compreendendo uma sequência de ácido nucleico correspondente à sequência de ácido nucleico de acordo com a SEQ ID NO: 3065, 3067, 3069, 3071, 3073, 3075, 3077, ou um homólogo, um fragmento ou uma variante da mesma,

e) opcionalmente uma cauda poli(A), preferencialmente

consistindo em 10 a 1000, 10 a 500, 10 a 300 10 a 200, 10 a 100, 40 a 80 ou 50 a 70 nucleotídeos de adenosina,

f) opcionalmente uma cauda poli(C), preferencialmente consistindo em 10 a 200, 10 a 100, 20 a 70, 20 a 60 ou 10 a 40 nucleotídeos de citosina, e

g) opcionalmente a estrutura de haste-alça de histona.

Complexação

[00325] De acordo com algumas modalidades da presente invenção, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento (por exemplo, ácidos nucleicos imunoestimuladores) podem ser providos em uma forma "naked", isto é, sem associação com nenhum outro veículo, agente de transfecção ou complexação para aumentar a eficiência de transfecção e/ou as propriedades imunoestimuladoras da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou de qualquer outro ácido nucleico.

[00326] De acordo com outras modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento (por exemplo, ácidos nucleicos imunoestimuladores) é/são providos em uma forma complexada. Assim, a pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento pode ser associada com um veículo, agente de transfecção ou complexação adequado para aumentar a eficiência de transfecção e/ou as propriedades imunoestimuladoras da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou do referido outro ácido nucleico.

[00327] De acordo com modalidades preferidas, a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, e/ou o referido outro ácido nucleico é/são complexados ou associados com um ou mais

compostos (poli-)catiônicos, preferencialmente com polímeros (poli-)catiônicos, peptídeos ou proteínas (poli-)catiônicos, por exemplo, protamina, polissacarídeos (poli-)catiônicos e/ou lipídios [(poli-)catiônicos]. Neste contexto, os termos "complexado" ou "associado" referem-se à combinação essencialmente estável da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou do referido outro ácido nucleico, com um ou mais dos compostos mencionados acima em complexos ou conjuntos maiores sem ligação covalente.

Lipídios

[00328] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, é complexada com um ou mais lipídios, assim formando nanopartículas de lipídio, lipoplexos e/ou preferencialmente lipossomas.

[00329] Portanto, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento pode ser provido na forma de uma formulação de base lipídica, em particular, na forma de lipossomas, lipoplexos, e/ou nanopartículas de lipídio compreendendo a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, e/ou o referido outro ácido nucleico divulgado neste documento.

[00330] O termo "nanopartícula de lipídio", também referido como "LNP", é não restrito para qualquer morfologia particular e inclui qualquer morfologia gerada quando um lipídio catiônico e opcionalmente um ou mais lipídios adicionais são combinados, por exemplo, em um ambiente aquoso e/ou na presença de RNA. Por exemplo, um lipossoma, um complexo de lipídio, um lipoplexo e semelhantes estão dentro do escopo de uma nanopartícula de lipídio (LNP).

Nanopartículas de Lipídio

[00331] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente

RNA, da invenção, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, pode ser complexado ou associado com lipídios (em particular, lipídios catiônicos e/ou neutros) para formar uma ou mais nanopartículas de lipídio.

[00332] Preferencialmente, as nanopartículas de lipídio (LNPs) compreendem: (a) pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, (b) um lipídio catiônico, (c) um agente de redução de agregação (tal como lipídio de polietileno glicol (PEG) ou lipídio modificado por PEG), (d) opcionalmente um lipídio não catiônico (tal como um lipídio neutro), e (e) opcionalmente, um esterol. Em particular, LNPs podem compreender, além da pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento (i) pelo menos um lipídio catiônico; (ii) um lipídio neutro; (iii) um esterol, por exemplo, colesterol; e (iv) um lipídio PEG, em uma razão molar de cerca de 20-60% de lipídio catiônico: 5-25% de lipídio neutro: 25-55% de esterol; 0,5-15% de lipídio PEG.

[00333] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, pode ser formulado em um aminoálcool lipidoide. aminoálcool lipidoide que podem ser usados na presente invenção podem ser preparados pelos métodos descritos na Patente dos EUA N°. 8.450.298, incorporada neste documento por referência em sua totalidade.

[00334] LNPs tipicamente compreendem um lipídio catiônico e um ou mais excipientes selecionados de lipídios neutros, lipídios carregados, esteroides e lipídios conjugados a polímero (por exemplo, lipídio PEGuilado). O RNA pode ser encapsulado na porção de lipídio de uma LNP ou um espaço aquoso envelopado por parte ou toda a porção de

lipídio da LNP. O RNA ou uma porção do mesmo pode também ser associado e complexado com uma LNP. Uma LNP pode compreender qualquer lipídio capaz de formar uma partícula com as quais os ácidos nucleicos são ligados, ou em que os um ou mais ácidos nucleicos são encapsulados. Preferencialmente, a LNP compreendendo ácidos nucleicos compreende um ou mais lipídio catiônicos, e um ou mais lipídios estabilizantes. Lipídios estabilizantes incluem lipídios neutros e lipídios PEGuilados.

[00335] O lipídio catiônico de uma LNP pode ser cationizável, isto é, tornar-se protonado à medida que o pH é reduzido abaixo do pK do grupo ionizável do lipídio, mas é progressivamente mais neutro em valores mais altos de pH. Em valores de pH abaixo do pK, o lipídio é então capaz de associar-se a ácidos nucleicos carregados negativamente. Em determinadas modalidades, o lipídio catiônico compreende um lipídio zwitteriônico que assume uma carga positiva na diminuição do pH.

(i) Lipídio Catiônicos

[00336] LNPs podem incluir qualquer lipídio catiônico adequado para formar uma nanopartícula de lipídio. Preferencialmente, o lipídio catiônico transporta uma carga positiva líquida em cerca do pH fisiológico.

[00337] O lipídio catiônico pode ser um aminolipídio, como usado neste documento, o termo "aminolipídio" pretende incluir aqueles lipídios tendo um ou dois ácidos graxos ou cadeias de ácido graxo e um grupo principal amino (incluindo um grupo alquilamino ou dialquilamino) que pode ser protonado para formar um lipídio catiônico em pH fisiológico.

[00338] O lipídio catiônico pode ser, por exemplo, cloreto de N,N-dioleil-N,N-dimetilamônio (DODAC), brometo de N,N-distearil-N,N-dimetilamônio (DDAB), cloreto de 1,2-dioleoiltrimetil amônio propano

(DOTAP) (também conhecido como cloreto de N-(2,3-dioleoilóxi) propil)-N,N,N-trimetilamônio e sal cloreto de 1,2-Dioleiloxi-3-trimetilaminopropano), cloreto de N-(1-(2,3-dioleilóxi)propil)-N,N,N-trimetilamônio (DOTMA), N,N-dimetil-2,3-dioleilóxi)propilamina (DODMA), 1,2-Dilinoleilóxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2-Dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLenDMA), 1,2-di-ilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (γ -DLenDMA), 1,2-Dilinoleilcarbamoiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-C-DAP), 1,2-Dilinoleioxi-3-(dimetilamino)acetoxipropano (DLin-DAC), 1,2-Dilinoleioxi-3-morfolinopropano (DLin-MA), 1,2-Dilinoleoil-3-dimetilaminopropano (DLinDAP), 1,2-Dilinoleiltio-3-dimetilaminopropano (DLin-S-DMA), 1-Linoleoil-2-linoleiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-2-DMA), sal cloreto de 1,2-Dilinoleiloxi-3-trimetilaminopropano (DLin-TMA.Cl), sal cloreto de 1,2-Dilinoleoil-3-trimetilaminopropano (DLin-TAP.Cl), 1,2-Dilinoleiloxi-3-(N-metilpiperazino)propano (DLin-MPZ), ou 3-(N,N-Dilinoleilamino)-1,2-propanodiol (DLinAP), 3-(N,N-Dioleilamino)-1,2-propanodiol (DOAP), 1,2-Dilinoleiloxo-3-(2-N,N-dimetilamino)etoxipropano (DLin-EG-DMA), 2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano (DLin-K-DMA) ou análogos dos mesmos, (3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetra-hidro-3aH-ciclopenta-[d][1,3]dioxol-5-amina, (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(dimetilamino)butanoato (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-hidroxidodecil)amino)etil)(2-hidroxidodecil)amino)etil) piperazin-1-il)etilazanedil)-didodecan-2-ol (C12-200), 2,2-dilinoleil-4-(2-dimetilaminoetil)-[1,3]-dioxolano (DLin-K-C2-DMA), 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano (DLin-K-DMA), (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(di-metilamino)butanoato (DLin-M-C3-DMA), 3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (MC3 éter), 4-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-iloxi)-N,N-dimetil-butan-1-amina (MC4 éter), ou qualquer combinação de qualquer um dos acima.

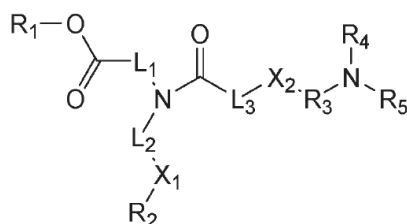
[00339] Outros lipídios catiônicos incluem, mas sem limitação N,N-brometo de distearil-N,N-dimetilamônio (DDAB), 3P-(N-(N',N'-dimetilaminoetano)-carbamoil)colesterol (DC-Chol), trifluoracetato de N-(1-(2,3-dioleilóxi)propil)-N-2-(espermina-carboxamido)etil)-N,N-dimetilamônio (DOSPA), dioctadecilamidoglicil carboxiespermina (DOGS), 1,2-dioleil-sn-3-fosfoetanolamina (DOPE), 1,2-dioleil-3-dimetilamônio propano (DODAP), brometo de N-(1,2-dimiristiloxiprop-3-il)-N,N-dimetil-N-hidroxietil amônio (DMRIE), e 2,2-Dilinoleil-4- dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC). Adicionalmente, preparações comerciais de lipídios catiônicos podem ser usadas, tais como, por exemplo, LIPOFECTIN (incluindo DOTMA e DOPE, disponíveis de GIBCO/BRL), e LIPOFECTAMINA (compreendendo DOSPA e DOPE, disponíveis de GIBCO/BRL).

[00340] Outros lipídios catiônicos adequados são divulgados nas Publicações Internacionais N^{os}. WO 09/086558, WO 09/127060, WO 10/048536, WO 10/054406, WO 10/088537, WO 10/129709, e WO 2011/153493; Publicações de Patente N^{os}. 2011/0256175, 2012/0128760, e 2012/0027803; Patentes dos EUA N^{os}. 8.158.601; e Love et al, PNAS, 107(5), 1864-69, 2010.

[00341] Em algumas modalidades, o lipídio é selecionado do grupo que consiste em 98N12-5, C12-200 e ckk-E12.

[00342] Em outra modalidades, lipídios ionizáveis podem também ser os compostos conforme divulgado no WO2015/074085A1 (isto é, ATX-001 a ATX-032 ou os compostos conforme especificados nas reivindicações 1-26), Pedidos dos EUA N^{os}. 61/905.724 e 15/614.499 ou Patentes dos EUA N^{os}. 9.593.077 e 9.567.296 aqui incorporados por referência em sua totalidade.

[00343] Em tal contexto, qualquer lipídio derivado da Fórmula genérica (LNP-I)

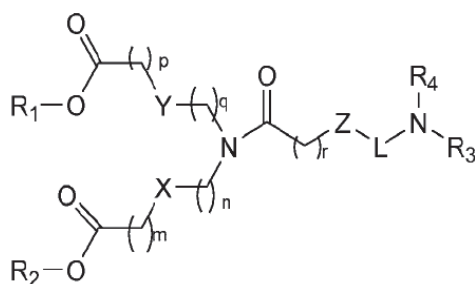


(LNP-I)

em que, R_1 e R_2 são os mesmos ou diferentes, cada alquila linear ou ramificado consistindo em 1 a 9 carbonos, uma alquenila ou alquinila consistindo em 2 a 11 carbonos, L_1 e L_2 são os mesmos ou diferentes, cada alquilenos ou alquilenos linear consistindo em 5 a 18 carbonos, ou formando um heterociclo com N, X_1 é uma ligação, ou é -CO-O- pelo que - L_2 -CO-O- R_2 é formado, X_2 é S ou O, L_3 é uma ligação ou alquilenos linear ou ramificado consistindo em 1 a 6 carbonos, ou formando um heterociclo com N, R_3 é alquilenos linear ou ramificado consistindo em 1 a 6 carbonos, e R_4 e R_5 são os mesmos ou diferentes, cada hidrogênio ou alquil linear ou ramificado consistindo em 1 a 6 carbonos; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos pode ser adequadamente usado.

[00344] Em outras modalidades, lipídios catiônicos adequados podem também ser os compostos conforme divulgados no WO2017/117530A1 (isto é, lipídios 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, ou os compostos conforme especificados nas reivindicações), aqui incorporados por referência em sua totalidade.

[00345] Em tal contexto, qualquer lipídio derivado da Fórmula genérica (LNP-II)



em que

X é alquilenos ou alquilenos linear ou ramificado, areno ou heteroareno monocíclico, bicíclico ou tricíclico;

Y é uma ligação, um eteno, ou um anel aromático ou heteroaromático substituído ou não substituído; Z é S ou O;

L é alquilenos linear ou ramificado de 1 a 6 carbonos;

R₃ e R₄ são independentemente alquila linear ou ramificado de 1 a 6 carbonos;

R₁ e R₂ são independentemente alquila ou alquênica linear ou ramificado de 1 a 20 carbonos; r é 0 a 6; e

m, n, p, e q são independentemente 1 a 18;

em que quando n=q, m=p, e R₁=R₂, então X e Y diferem;

em que quando X=Y, n=q, m=p, então R₁ e R₂ diferem;

em que quando X=Y, n=q, e R₁=R₂, então m e p diferem; e

em que quando X=Y, m=p, e R₁=R₂, então n e q diferem;

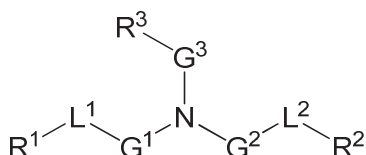
ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

[00346] Em modalidades preferidas, um lipídio pode ser usado derivado da Fórmula (LNP-II), em que, X é uma ligação, alquilenos, alquênica linear ou ramificado, ou areno ou heteroareno monocíclico, bicíclico ou tricíclico; Y é a areno ou heteroareno monocíclico, bicíclico ou tricíclico; Z é S ou O; L é alquilenos linear ou ramificado de 1 a 6 carbonos; R₃ e R₄ são independentemente alquil linear ou ramificado de 1 a 6 carbonos; R₁ e R₂ são independentemente alquil ou alquênica linear ou ramificado de 1 a 20 carbonos; r é 0 a 6; e m, n, p, e q são independentemente 1 a 18; ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos pode ser adequadamente usado.

[00347] Em modalidades preferidas, lipídios ionizáveis podem também ser selecionados dos compostos lipídicos divulgados no Pedido PCT PCT/EP2017/077517 (isto é, compostos lipídicos derivados da Fórmula I, II, e III do PCT/EP2017/077517, ou compostos lipídicos conforme especificados nas reivindicações 1 a 12 do PCT/EP2017/

077517), a descrição do PCT/EP2017/077517 aqui incorporada por referência em sua totalidade. Em tal contexto, compostos lipídicos divulgados na Tabela 7 do PCT/EP2017/077517 (por exemplo, compostos lipídicos derivados das Fórmulas I-1 a I-41) e compostos lipídicos divulgados na Tabela 8 do PCT/EP2017/077517 (por exemplo, compostos lipídicos derivados das Fórmulas II-1 a II-36) podem ser adequadamente usados no contexto da invenção. Por conseguinte, a Fórmula I-1 a Fórmula I-41 e Fórmula II-1 a Fórmula II-36 do PCT/EP2017/077517, e a descrição específica referente às mesmas, são aqui incorporadas por referência.

[00348] Em modalidades particularmente preferidas do segundo aspecto, um lipídio adequado pode ser um lipídio catiônico de acordo com a fórmula (LNP-III)



ou um sal, tautômero, pró-droga ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, em que, R^1 , R^2 , R^3 , L^1 , L^2 , G^1 , G^2 , e G^3 são conforme abaixo.

[00349] A Fórmula (LNP-III) é ainda definida, em que:

um de L^1 ou L^2 é $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_x-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{S}-$, $\text{SC}(\text{=O})-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a-$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^a-$ ou $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{O}-$, e o outro de L^1 ou L^2 é $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_x-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{S}-$, $\text{SC}(\text{=O})-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})-$, $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a-$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^a-$ ou $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=O})\text{O}-$ ou uma ligação direta;

G^1 e G^2 são, cada um, independentemente, C_1 - C_{12} alquileno ou C_1 - C_{12} alquenileno não substituído;

G^3 é C_1 - C_{24} alquileno, C_1 - C_{24} alquenileno, C_3 - C_8 cicloalquileno, C_3 - C_8 cicloalquenileno;

R^a é H ou C_1-C_{12} alquil;

R^1 e R^2 são, cada um independentemente, C_6-C_{24} alquil ou C_6-C_{24} alquenil;

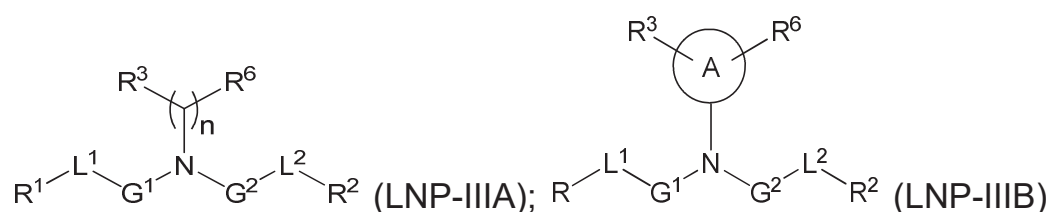
R^3 é H, OR^5 , CN, $-C(=O)OR^4$, $-OC(=O)R^4$ ou $-NR^5C(=O)R^4$;

R^4 é C_1-C_{12} alquil;

R^5 é H ou C_1-C_6 alquil; e

x é 0, 1 ou 2.

[00350] Em algumas das modalidades acima da Fórmula (LNP-III), o lipídio tem uma das seguintes estruturas (LNP-IIIA) ou (LNP-IIIB):

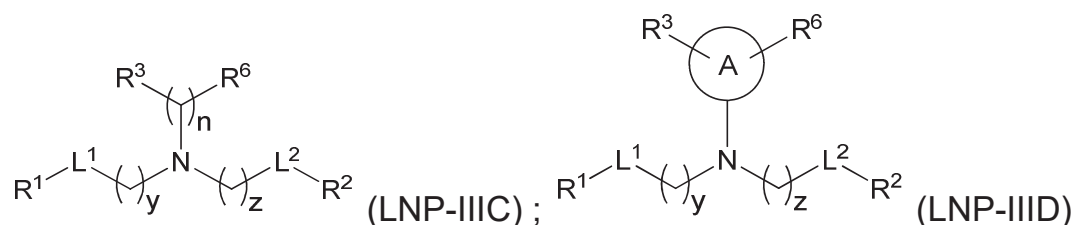


em que:

A é um anel cicloalquila ou cicloalquileno de 3 a 8 membros; R^6 é, em cada ocorrência, independentemente H, OH ou C_1-C_{24} alquil; n é um número inteiro variando de 1 a 15.

[00351] Em algumas das modalidades acima da Fórmula (LNP-III), o lipídio tem estrutura (LNP-IIIA), e em outras modalidades, o lipídio tem estrutura (LNP-IIIB).

[00352] Em outras modalidades de Fórmula (LNP-III), o lipídio tem uma das seguintes estruturas (LNP-IIIC) ou (LNP-IIID):



em que y e z são, cada um independentemente, números inteiros variando de 1 a 12.

[00353] Em qualquer uma das modalidades acima de Fórmula (LNP-III), um de L^1 ou L^2 é $-O(C=O)-$. Por exemplo, em algumas modalidades, cada de L^1 e L^2 são $-O(C=O)-$. Em algumas modalidades dife-

rentes de qualquer um dos acima, L^1 e L^2 são, cada um independentemente, $-(C=O)O-$ ou $-O(C=O)-$. Por exemplo, em algumas modalidades, cada um de L^1 e L^2 é $-(C=O)O-$.

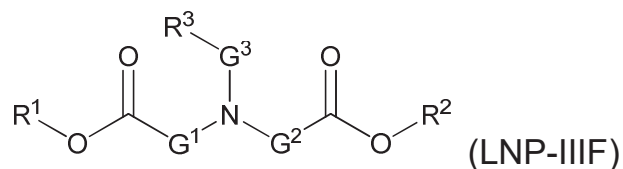
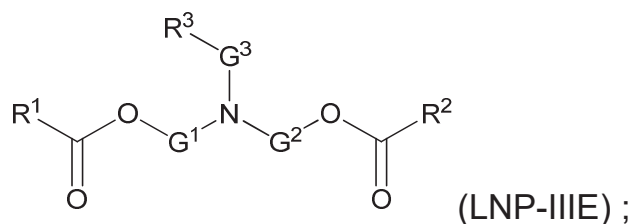
[00354] Em modalidades preferidas, o lipídio catiônico da LNP é um composto de Fórmula (LNP-III), em que:

L^1 e L^2 são, cada um independentemente, $-O(C=O)-$ ou $(C=O)-O-$;

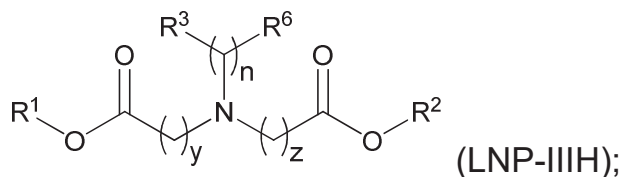
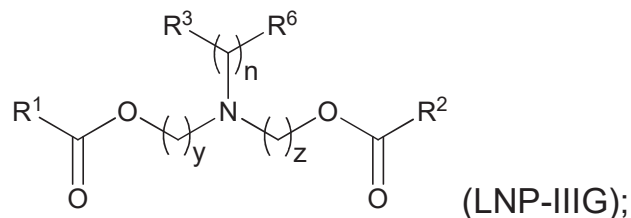
G^3 é C_1-C_{24} alquilenos ou C_1-C_{24} alquenilenos; e

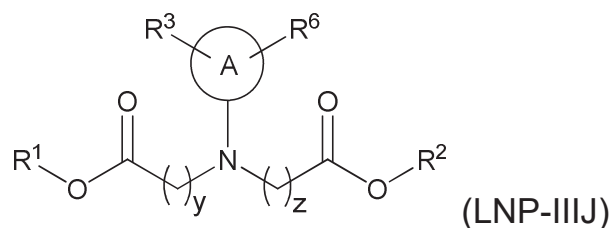
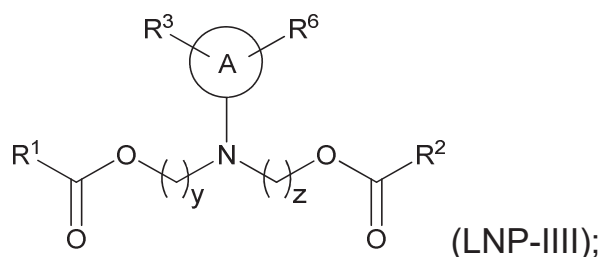
R^3 é H ou OR^5 .

[00355] Em algumas modalidades diferentes de Fórmula (LNP-III), o lipídio tem uma das seguintes estruturas (LNP-IIIE) ou (LNP-IIIF):

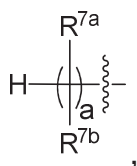


[00356] Em algumas das modalidades acima de Fórmula (LNP-III), o lipídio tem uma das seguintes estruturas (LNP-IIIG), (LNP-IIIH), (LNP-IIIJ), ou (LNP-IIIJ):





[00357] Em algumas das modalidades acima de Fórmula (LNP-III), n é um número inteiro variando de 2 a 12, por exemplo de 2 a 8 ou de 2 a 4. Em algumas modalidades, n é 3, 4, 5 ou 6. Em algumas modalidades, n é 3. Em algumas modalidades, n é 4. Em algumas modalidades, n é 5. Em algumas modalidades, n é 6. Em algumas outras das modalidades acima de Fórmula (LNP-III), y e z são, cada um independentemente, um número inteiro variando de 2 a 10. Por exemplo, em algumas modalidades, y e z são, cada um independentemente, um número inteiro variando de 4 a 9 ou de 4 a 6. Em algumas das modalidades acima de Fórmula (LNP-III), R^6 é H. Em outras das modalidades acima, R^6 é C_1 - C_{24} alquil. Em outras modalidades, R^6 é OH. Em algumas modalidades de Fórmula (LNP-III), G^3 é não substituído. Em outras modalidades, G^3 é substituído. Em várias modalidades diferentes, G^3 é C_1 - C_{24} alquileno linear ou C_1 - C_{24} alquenileno linear. Em algumas outras modalidades acima de Fórmula (LNP-III), R^1 ou R^2 , ou ambos, é C_6 - C_{24} alquenil. Por exemplo, em algumas modalidades, R^1 e R^2 , cada um independentemente, têm a seguinte estrutura:

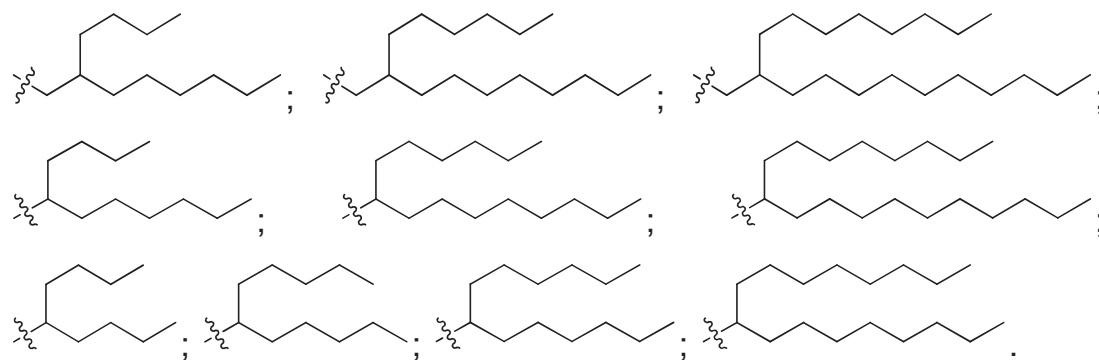


em que:

R^{7a} e R^{7b} são, em cada ocorrência, independentemente H

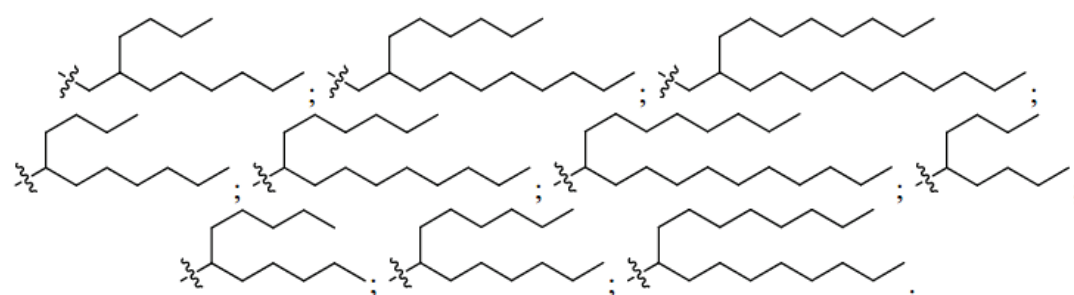
ou C₁-C₁₂ alquil; e a é um número inteiro de 2 a 12, em que R^{7a}, R^{7b} e a são, cada um, selecionados, tal que R¹ e R², cada um independentemente, compreendem de 6 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, em algumas modalidades, a é um número inteiro variando de 5 a 9 ou de 8 a 12. Em algumas das modalidades acima de Fórmula (LNP-III), pelo menos uma ocorrência de R^{7a} é H. Por exemplo, em algumas modalidades, R^{7a} é H em cada ocorrência. Em outras modalidades diferentes das acima, pelo menos uma ocorrência de R^{7b} é C₁-C₈ alquil. Por exemplo, em algumas modalidades, C₁-C₈ alquil é metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil, iso-butil, tert-butil, n-hexil ou n-octil.

[00358] Em modalidades diferentes de Fórmula (LNP-III), R¹ ou R², ou ambos, têm uma das seguintes estruturas:



[00359] Em modalidades preferidas, o lipídio catiônico da LNP é um composto de fórmula (LNP-III), em que:

L¹ e L² são, cada um independentemente, -O(C=O)- ou (C=O)-O-; e R¹ e R², cada um independentemente, têm um das seguintes estruturas:



[00360] Em algumas das modalidades acima de Fórmula (LNP-III),

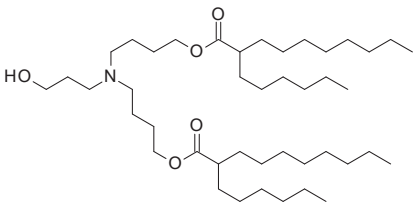
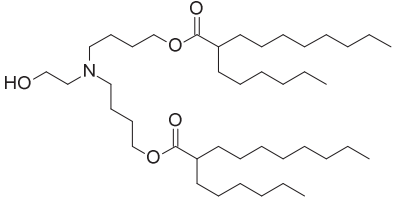
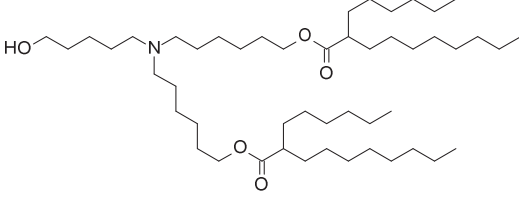
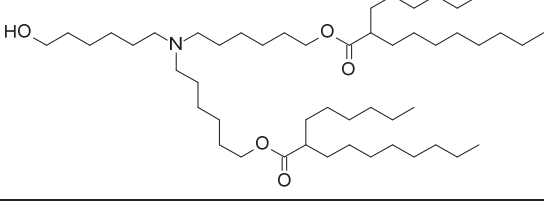
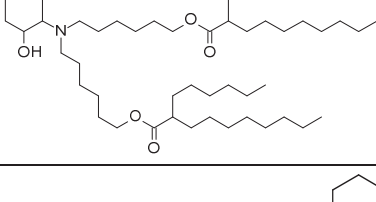
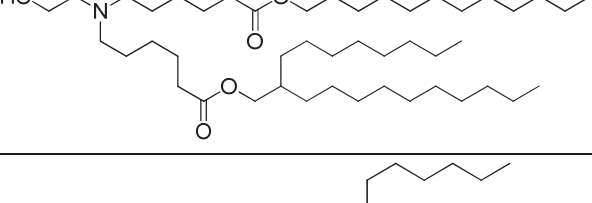
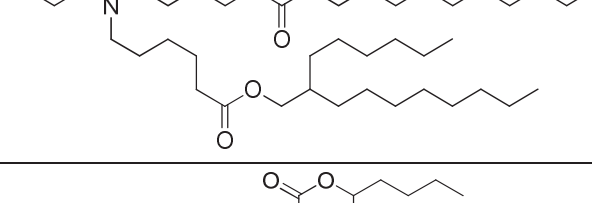
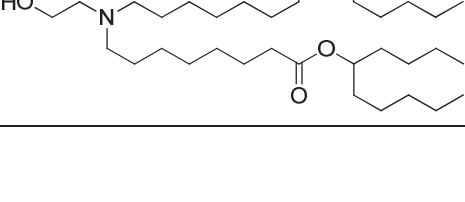
R^3 é OH, CN, $-C(=O)OR^4$, $-OC(=O)R^4$ ou $-NHC(=O)R^4$. Em algumas modalidades, R^4 é metil ou etil.

[00361] Em modalidades preferidas do segundo aspecto, o lipídio catiônico da LNP é um composto de Fórmula (LNP-III), em que R^3 é OH.

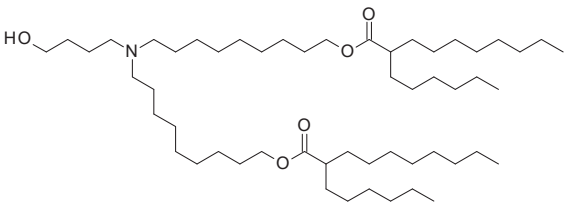
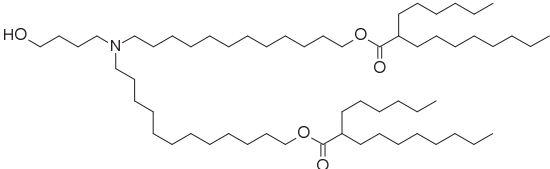
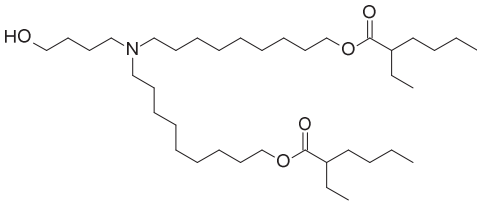
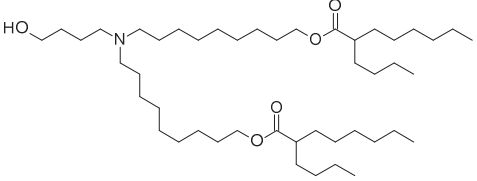
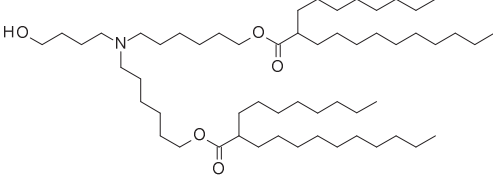
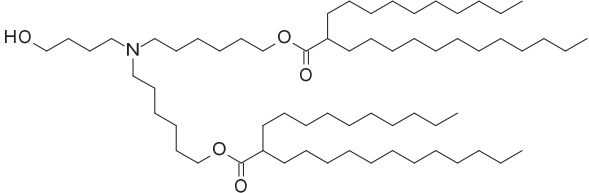
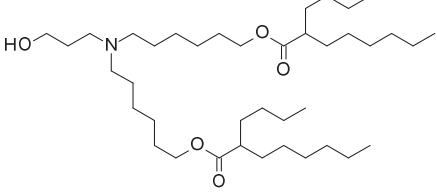
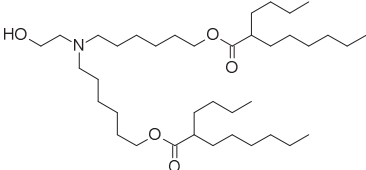
[00362] Em uma modalidade particularmente preferida, o ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA do primeiro aspecto é complexoado com um ou mais lipídios, assim formando nanopartículas de lipídio (LNP), em que a LNP é selecionada de estruturas (LNP-III-1) para (LNP-III-36) (ver Tabela 6).

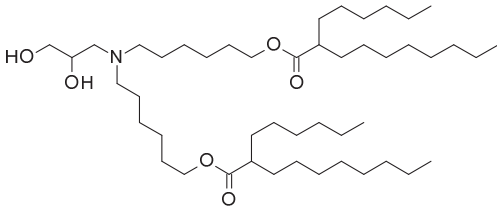
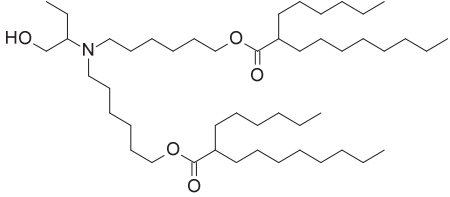
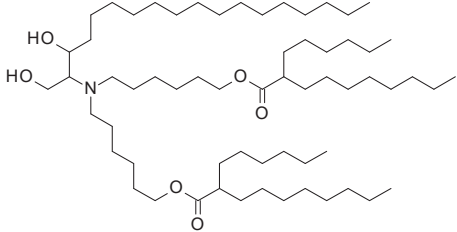
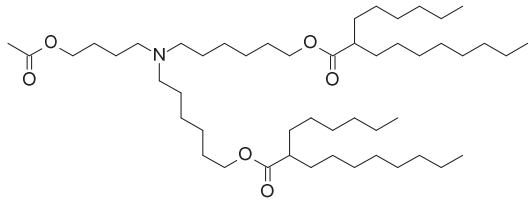
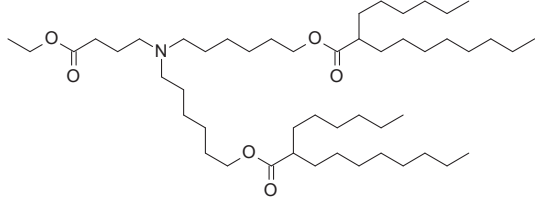
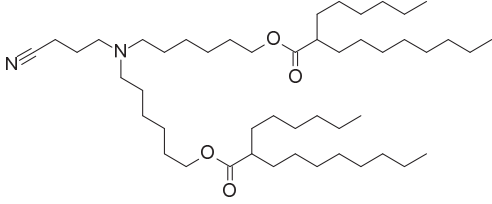
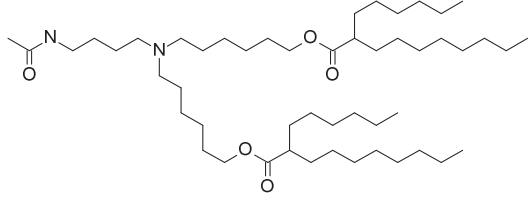
Tabela 6: Compostos de lipídios representativos derivados da Fórmula (LNP-III)

Nº.	Estrutura
LNP-III-1	
LNP-III-2	
LNP-III-3	
LNP-III-4	

Nº.	Estrutura
LNP-III-5	
LNP-III-6	
LNP-III-7	
LNP-III-8	
LNP-III-9	
LNP-III-10	
LNP-III-11	
LNP-III-12	

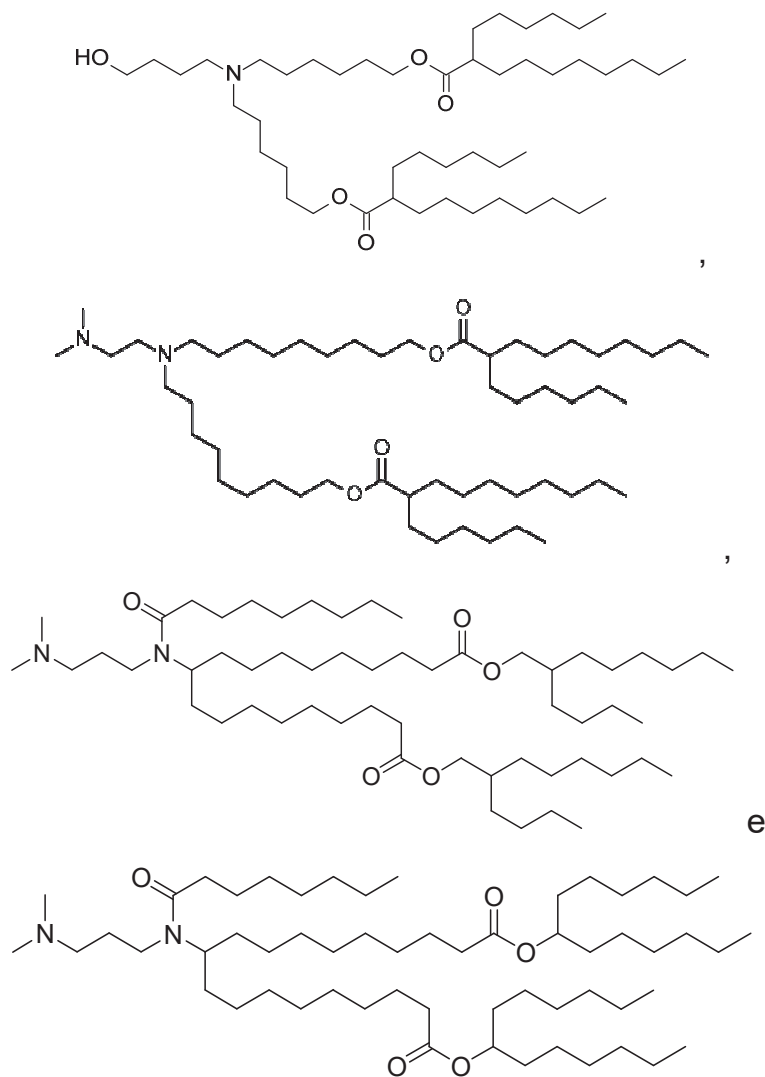
Nº.	Estrutura
LNP-III-13	
LNP-III-14	
LNP-III-15	
LNP-III-16	
LNP-III-17	
LNP-III-18	
LNP-III-19	
LNP-III-20	
LNP-III-21	

Nº.	Estrutura
LNP-III-22	
LNP-III-23	
LNP-III-24	
LNP-III-25	
LNP-III-26	
LNP-III-27	
LNP-III-28	
LNP-III-29	

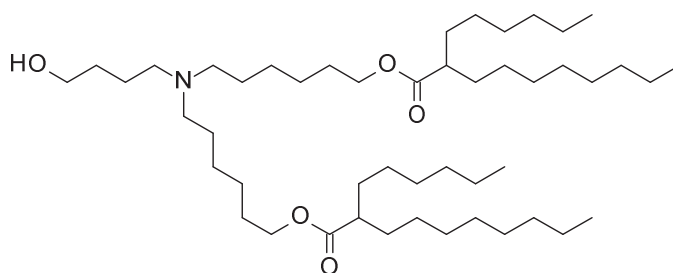
Nº.	Estrutura
LNP-III-30	
LNP-III-31	
LNP-III-32	
LNP-III-33	
LNP-III-34	
LNP-III-35	
LNP-III-36	

[00363] Em algumas modalidades, as LNPs compreendem um lipí-
dio de Fórmula (LNP-III), um ácido nucleico artificial, preferencialmente
RNA do primeiro aspecto, e um ou mais excipientes selecionados de

lipídios neutros, esteroides e lipídios PEGuilados. Em algumas modalidades, o lipídio de Fórmula (LNP-III) é composto (LNP-III-3). Em algumas modalidades, o lipídio de Fórmula (LNP-III) é composto (LNP-III-7). [00364] Em modalidades preferidas, a LNP compreende um lipídio catiônico selecionado de:



[00365] Em uma modalidade particularmente preferida, o ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA do primeiro aspecto, é complexo com um ou mais lipídios, assim formando nanopartículas de lipídio (LNP), em que a LNP compreende o seguinte lipídio catiônico (lipídio de acordo com a Fórmula LNP-III-3 da Tabela 6):



[00366] Em determinadas modalidades, o lipídio catiônico como definido neste documento, preferencialmente como divulgado na Tabela 6, mais preferencialmente composto de lipídio catiônico LNP-III-3, está presente na LNP em uma quantidade de cerca de 30 a cerca de 95 por cento em mol, em relação ao teor de lipídio total da LNP. Se mais de um lipídio catiônico for incorporado dentro da LNP, tais porcentagens se aplicam aos lipídios catiônicos combinados.

[00367] Em uma modalidade, o lipídio catiônico está presente na LNP em uma quantidade de cerca de 30 a cerca de 70 por cento em mol. Em uma modalidade, o lipídio catiônico está presente na LNP em uma quantidade de cerca de 40 a cerca de 60 por cento em mol, tal como cerca de 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 ou 60 por cento em mol, respectivamente. Em modalidades, o lipídio catiônico está presente na LNP em uma quantidade de cerca de 47 a cerca de 48 por cento em mol, tal como cerca de 47.0, 47.1, 47.2, 47.3, 47.4, 47.5, 47.6, 47.7, 47.8, 47.9, 50.0 por cento em mol, respectivamente, em que 47.7 por cento em mol são particularmente preferidos.

[00368] Em algumas modalidades, o lipídio catiônico está presente em uma razão de cerca de 20% em mol a cerca de 70 ou 75% em mol ou de cerca de 45 a cerca de 65% em mol ou cerca de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, ou cerca de 70% em mol do lipídio total presente na LNP. Em outras modalidades, as LNPs compreendem de cerca de 25% a cerca de 75% em uma base molar de lipídio catiônico, por exemplo, de cerca de 20 a cerca de 70%, de cerca de 35 a cerca de

65%, de cerca de 45 a cerca de 65%, cerca de 60%, cerca de 57,5%, cerca de 57,1%, cerca de 50% ou cerca de 40% em uma base molar (com base em 100% de moles totais de lipídio na nanopartícula de lipídio). Em algumas modalidades, a razão de lipídio catiônico para ácido nucleico, preferencialmente, para o RNA artificial do primeiro aspecto, é de cerca de 3 a cerca de 15, tal como de cerca de 5 a cerca de 13 ou de cerca de 7 a cerca de 11.

[00369] Em algumas modalidades da invenção, a LNP compreende uma combinação ou mistura de quaisquer dos lipídios descritos acima.

[00370] Outros lipídios (catiônicos) adequados são divulgados em WO2009/086558, WO2009/127060, WO2010/048536, WO2010/054406, WO2010/088537, WO2010/129709, WO2011/153493, US2011/0256175, US2012/0128760, US2012/0027803, US8158601, WO2016118724, WO2016118725, WO2017070613, WO2017070620, WO2017099823 e WO2017112865. Em tal contexto, as descrições do WO2009/086558, WO2009/127060, WO2010/048536, WO2010/054406, WO2010/088537, WO2010/129709, WO2011/153493, US2011/0256175, US2012/0128760, US2012/0027803, US8158601, WO2016118724, WO2016118725, WO2017070613, WO2017070620, WO2017099823, e WO2017112865 especificamente referentes a lipídios (catiônicos) adequados para LNPs são incorporados aqui por referência.

[00371] Em algumas modalidades, lipídios amino ou catiônicos, como definidos neste documento, têm pelo menos um grupo protonável ou desprotonável, tal que o lipídio é positivamente carregado em um pH em ou abaixo do pH fisiológico (por exemplo, pH 7,4), e neutro em um segundo pH, preferencialmente em ou acima do pH fisiológico. Será obviamente compreendido que a adição ou remoção de prótons como uma função do pH é um processo de equilíbrio, e que a referência a um lipídio neutro ou carregado refere-se à natureza da espécie predominante e não requer que todos os lipídios estejam presentes na

forma carregada ou neutra. Os lipídios tendo mais de um grupo protonável ou desprotonável, ou que são zwitteriônicos, não são excluídos e podem da mesma forma ser adequados no contexto da presente invenção.

[00372] Em algumas modalidades, os lipídios protonáveis têm um pKa do grupo protonável na faixa de cerca de 4 a cerca de 11, por exemplo, um pKa de cerca de 5 a cerca de 7.

[00373] As LNPs podem compreender dois ou mais (diferentes) lipídios catiônicos. Os lipídios catiônicos podem ser selecionados para prover diferentes propriedades vantajosas. Por exemplo, lipídios catiônicos que diferem em propriedades, tais como pKa de amina, estabilidade química, meia-vida na circulação, meia-vida no tecido, acumulação líquida no tecido ou toxicidade, podem ser usados na LNP. Em particular, os lipídios catiônicos podem ser escolhidos de modo que as propriedades da LNP mista sejam mais desejáveis do que as propriedades de uma LNP simples de lipídios individuais.

[00374] A quantidade do lipídio ou lipidoide permanentemente catiônico pode ser selecionada levando em consideração a quantidade da carga de ácido nucleico. Em uma modalidade, essas quantidades são selecionadas de modo que resultem em uma razão N/P das nanopartículas ou da composição na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 20. Neste contexto, a razão N/P é definida como a razão molar dos átomos de nitrogênio ("N") dos grupos básicos contendo nitrogênio do lipídio ou lipidoide para os grupos fosfato ("P") do RNA que é usado como carga. A razão N/P pode ser calculada com base em que, por exemplo, 1µg de RNA tipicamente contém cerca de 3nmoles de resíduos de fosfato, desde que o RNA apresente uma distribuição estatística de bases. O valor "N" do lipídio ou lipidoide pode ser calculado com base em seu peso molecular e o conteúdo relativo de grupos permanentemente catiônicos e - se presentes - grupos cationizáveis.

[00375] As características e o comportamento da LNP in vivo podem ser modificados pela adição de um revestimento de polímero hidrofílico, por exemplo, polietilenoglicol (PEG), à superfície da LNP para conferir estabilização estérica. Além disso, as LNPs podem ser usadas para direcionamento específico anexando ligandos (por exemplo, anticorpos, peptídeos e carboidratos) em sua superfície ou na extremidade terminal das cadeias PEG anexadas (por exemplo, através de lipídios PEGuilados).

[00376] Em algumas modalidades, as LNPs compreendem um lipídio conjugado com polímero. O termo "lipídio conjugado com polímero" refere-se a uma molécula que compreende tanto uma porção lipídica quanto uma porção polimérica. Um exemplo de lipídio conjugado com polímero é um lipídio PEGuilado. O termo "lipídio PEGuilado" refere-se a uma molécula que compreende tanto uma porção de lipídio quanto uma porção de polietilenoglicol. Lipídios PEGuilados são conhecidos na técnica e incluem 1-(monometóxi-polietilenoglicol) -2,3-dimiristoilglicerol (PEG-s- DMG) e semelhantes.

[00377] Outros aminolipídios adequados incluem aqueles que possuem grupos alternativos de ácidos graxos e outros grupos dialquilamino, incluindo aqueles em que os substituintes alquil são diferentes (por exemplo, N-etil-N-metilamino- e N-propil-N-etilamino-). Em geral, os aminolipídios que possuem cadeias acil menos saturadas são mais facilmente dimensionados, especialmente quando os complexos devem ser dimensionados abaixo de cerca de 0,3 micron, para fins de esterilização por filtro. Aminolipídios contendo ácidos graxos insaturados com comprimentos de cadeia de carbono na faixa de C₁₄ a C₂₂ podem ser usados. Outros scaffolds também podem ser usados para separar o grupo amino e a porção de ácidos graxos ou alquil graxo do aminolipídio.

[00378] Aminolipídios ou lipídios catiônicos podem ter pelo menos

um grupo protonável ou desprotonável, tal que o lipídio é positivamente carregado em um pH em ou abaixo do pH fisiológico (por exemplo, pH 7,4), e neutro em um segundo pH, preferencialmente em ou acima do pH fisiológico. Será obviamente compreendido que a adição ou remoção de prótons como uma função do pH é um processo de equilíbrio, e que a referência a um lipídio neutro ou carregado se refere à natureza da espécie predominante e não requer que todo o lipídio esteja presente na forma carregada ou neutra. Lipídios que têm mais de um grupo protonável ou desprotonável, ou que são zwitteriônicos, não são excluídos do uso na invenção.

[00379] Os lipídios protonáveis podem ter um pKa do grupo protonável na faixa de cerca de 4 a cerca de 11, por exemplo, um pKa de cerca de 5 a cerca de 7.

[00380] As LNPs podem incluir dois ou mais lipídios catiônicos. Os lipídios catiônicos podem ser selecionados para prover diferentes propriedades vantajosas. Por exemplo, os lipídios catiônicos que diferem em propriedades, tais como pKa de amina, estabilidade química, meia-vida na circulação, meia-vida no tecido, acumulação líquida no tecido, ou toxicidade podem ser usados na LNP. Em particular, os lipídios catiônicos podem ser escolhidos de modo que as propriedades da LNP mista sejam mais desejáveis do que as propriedades de uma única LNP de lipídios individuais.

[00381] O lipídio catiônico pode estar presente em uma razão de cerca de 20% em mol a cerca de 70 ou 75% em mol ou de cerca de 45 a cerca de 65% em mol ou cerca de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, ou cerca de 70% em mol do lipídio total presente na LNP. As LNPs podem compreender de cerca de 25% a cerca de 75% em uma base molar de lipídio catiônico, por exemplo, de cerca de 20 a cerca de 70%, de cerca de 35 a cerca de 65%, de cerca de 45 a cerca de 65%, cerca de 60%, cerca de 50% ou cerca de 40% em uma base molar

(com base em 100% de moles totais de lipídio na nanopartícula de lipídio). A razão de lipídio catiônico para ácido nucleico pode ser de cerca de 3 a cerca de 15, tal como de cerca de 5 a cerca de 13 ou de cerca de 7 a cerca de 11. Especificamente, o lipossomo pode ter uma razão molar de átomos de nitrogênio no lipídio catiônico para os fosfatos no RNA (razão N:P) dentre 1:1 e 20:1 conforme descrito na Publicação Internacional Nº. WO 2013/006825 A1, incorporada neste documento por referência em sua totalidade. Alternativamente, o lipossomo pode ter uma razão N:P maior do que 20:1 ou menor do que 1:1.

(ii) Lipídios Neutros e Não catiônicos

[00382] O lipídio não catiônico pode ser um lipídio neutro, um lipídio aniônico ou um lipídio anfipático. Os lipídios neutros, quando presentes, podem ser selecionados de qualquer um de várias espécies de lipídios que existem em uma forma zwitteriônica não carregada ou neutra no pH fisiológico. Tais lipídios incluem, por exemplo, diacilfosfatidilcolina, diacilfosfatidiletanolamina, ceramida, esfingomieline, di-hidroesfingomieline, cefalina e cerebrosídeos. A seleção de lipídios neutros para uso nas partículas descritas neste documento é geralmente orientada pela consideração de, por exemplo, tamanho de LNP e estabilidade da LNP na corrente sanguínea. Preferencialmente, o lipídio neutro é um lipídio com dois grupos acil (por exemplo, diacilfosfatidilcolina e diacilfosfatidiletanolamina).

[00383] Os lipídios neutros podem conter ácidos graxos saturados com comprimentos de cadeia de carbono na faixa de C_{10} a C_{20} . Em outras modalidades, lipídios neutros com ácidos graxos mono ou diinsaturados com comprimentos de cadeia de carbono na faixa de C_{10} a C_{20} são usados. Adicionalmente ou alternativamente, lipídios neutros com misturas de cadeias de ácidos graxos saturados e insaturados podem ser usados.

[00384] Lipídios neutros adequados incluem, mas sem limitação,

distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoil-fosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoil-fosfatidiletanolamina (POPE), dioleoil-fosfatidiletanolamina 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato (DOPE-mal), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC), distearoil-fosfatidil-etanolamina (DSPE), SM, 16-0-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearoil-2-oleoil-fosfatidietanolamina (SOPE), colesterol, ou uma mistura dos mesmos. Lipídios aniônicos adequados para uso em LNPs incluem, mas sem limitação, fosfatidilglicerol, cardiolipina, diacil-fosfatidilserina, ácido diacilfosfatídico, N-dodecanoil fosfatidiletanolamina, N-succinil fosfatidil-etanolamina, N-glutaril fosfatidiletanolamina, lisilfosfatidilglicerol, e outros grupos de modificação aniônica unidos a lipídios neutros.

[00385] Lipídios anfipáticos referem-se a qualquer material utilizado, em que a porção hidrofóbica do material lipídico se orienta para uma fase hidrofóbica, enquanto a porção hidrofílica se orienta para a fase aquosa. Tais compostos incluem, mas sem limitação, fosfolipídios, aminolipídios e esfingolipídios. Fosfolipídios representativos incluem esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, palmitoil-oleoil fosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolidolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, dioleoil-fosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina ou dilinoleoilfosfatidilcolina. Outros compostos sem fósforo, tais como esfingolipídios, famílias de glicoesfingolipídios, diacilglicerois e beta-aciloxiácidos, também podem ser usados.

[00386] Em algumas modalidades, as LNPs compreendem um lipídio neutro selecionado de DSPC, DPPC, DMPC, DOPC, POPC, DOPE e SM. Em várias modalidades, a razão molar do lipídio catiônico para o

lipídio neutro varia de cerca de 2:1 a cerca de 8:1.

[00387] Em modalidades preferidas, o lipídio neutro é 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC). A razão molar do lipídio catiônico para DSPC pode ser na faixa de cerca de 2:1 a 8:1.

[00388] O lipídio não catiônico pode estar presente em uma razão de cerca de 5% em mol a cerca de 90% em mol, cerca de 5% em mol a cerca de 10% em mol, cerca de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, ou cerca de 90% em mol do lipídio total presente na LNP.

[00389] As LNPs podem compreender de cerca de 0% a cerca de 15 ou 45% em uma base molar de lipídio neutro, por exemplo, de cerca de 3 a cerca de 12% ou de cerca de 5 a cerca de 10%. Por exemplo, LNPs pode incluir cerca de 15%, cerca de 10%, cerca de 7,5%, ou cerca de 7,1% de lipídio neutro em uma base molar (com base em 100% de moles totais de lipídio na LNP).

(iii) Esteróis

[00390] O esterol pode preferencialmente ser colesterol.

[00391] O esterol pode estar presente em uma razão de cerca de 10% em mol a cerca de 60% em mol ou cerca de 25% em mol a cerca de 40% em mol da LNP. O esterol pode estar presente em uma razão de cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, ou cerca de 60% em mol do lipídio total presente na LNP. LNPs pode compreender de cerca de 5% a cerca de 50% em uma base molar do esterol, por exemplo, cerca de 15% a cerca de 45%, cerca de 20% a cerca de 40%, cerca de 48%, cerca de 40%, cerca de 38,5%, cerca de 35%, cerca de 34,4%, cerca de 31,5% ou cerca de 31% em uma base molar (com base em 100% de moles totais de lipídio na LNP).

(iv) Agentes de Redução de Agregação

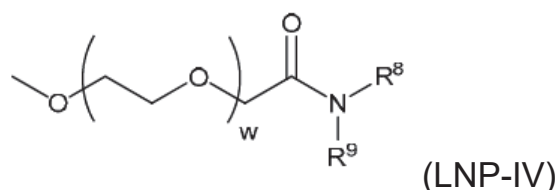
[00392] O agente de redução de agregação pode ser um lipídio capaz de reduzir a agregação.

[00393] Exemplos de tais lipídios incluem, mas sem limitação, lipídios modificados por polietileno glicol (PEG), monosialogangliosídeo Gml, e oligômeros de poliamida (PAO), tais como aqueles descritos na Patente dos EUA N°. 6.320.017, que é incorporada por referência em sua totalidade. Outros compostos com porções de barreira estérica, hidrofílicas, não carregadas, que evitam a agregação durante a formulação, como PEG, Gml ou ATTA, podem também ser acoplados a lipídios. Lipídios ATTA são descritos, por exemplo, na Patente dos EUA N°. 6.320.017, e conjugados de PEG-lipídio são descritos, por exemplo, nas Patentes dos EUA N°. 5.820.873, 5.534.499 e 5.885.613, cada uma das quais é incorporada por referência em sua totalidade.

[00394] O agente de redução de agregação pode ser, por exemplo, selecionado de um polietilenoglicol (PEG)-lipídio incluindo, sem limitação, um PEG-diacilglicerol (DAG), um PEG-dialquilglicerol, um PEG-dialquioxipropil (DAA), um PEG-fosfolipídio, um PEG-ceramida (Cer), ou uma mistura dos mesmos (tais como PEG-Cer₁₄ ou PEG-Cer₂₀). O conjugado PEG-DAA pode ser, por exemplo, um PEG-dilauroiloxipropil (C₁₂), um PEG-dimiristiloxipropil (C₁₄), um PEG-dipalmitiloxipropil (C₁₆), ou um PEG-diesteariloxipropil (C₁₈). Outros lipídios peguados incluem, mas sem limitação, polietileno glicol-didimiristoil glicerol (C₁₄-PEG ou PEG-C₁₄, em que PEG tem um peso molecular médio de 2000 Da) (PEG-DMG); (R)-2,3-bis(octadecilóxi)propil-1-(metoxipoli(etilenoglicol) 2000)propilcarbamato) (PEG-DSG); PEG-carbamoil-1,2-dimiristiloxipropilamina, em que PEG tem um peso molecular médio de 2000 Da (PEG-cDMA); N-Acetilgalactosamina-((R)-2,3-bis(octadeciloóxi)propil-1-(metoxipoli(etileno glicol)2000)propilcarbamato)) (GalNAc-PEG-DSG); mPEG (mw2000)-diastearoilfosfatidil-etanolamina (PEG-DSPE); e polietileno glicol-dipalmitoilglicerol (PEG-DPG).

[00395] Preferencialmente, o agente de redução de agregação pode ser selecionado de PEG-DMG ou PEG-c-DMA.

[00396] Em modalidades preferidas, o ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA do primeiro aspecto é complexado com um ou mais lipídios, assim formando nanopartículas de lipídio (LNP), em que a LNP adicionalmente compreende um lipídio PEGuilado com a Fórmula (LNP-IV):



ou um sal, tautômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^8 e R^9 são, cada um independentemente, uma cadeia alquil saturada ou insaturada, reta ou ramificada contendo de 10 a 30 átomos de carbono, em que a cadeia alquil é opcionalmente interrompida por uma ou mais ligações éster; e w tem um valor médio variando de 30 a 60.

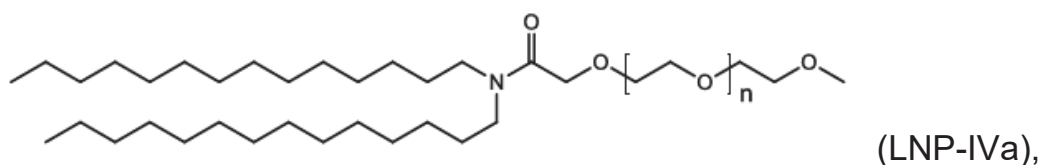
[00397] Em algumas das modalidades acima do lipídio PEGuilado de acordo com a fórmula (LNP-IV), R^8 e R^9 não são ambos *n*-octadecil quando w é 42. Em algumas outras modalidades, R^8 e R^9 são, cada um independentemente, uma cadeia alquil saturada ou insaturada, reta ou ramificada contendo de 10 a 18 átomos de carbono. Em algumas modalidades, R^8 e R^9 são, cada um independentemente, uma cadeia alquil saturada ou insaturada, reta ou ramificada contendo de 12 a 16 átomos de carbono. Em algumas modalidades, R^8 e R^9 são, cada um independentemente, uma cadeia alquil saturada ou insaturada, reta ou ramificada contendo 12 átomos de carbono. Em algumas modalidades, R^8 e R^9 são, cada um independentemente, uma cadeia alquil saturada ou insaturada, reta ou ramificada contendo 14 átomos de carbono. Em outras modalidades, R^8 e R^9 são, cada um independentemente, uma cadeia alquil saturada ou insaturada, reta ou ramificada contendo 16 átomos de carbono. Ainda em outras modalidades, R^8 e R^9 são, cada um independentemente, uma cadeia alquil saturada ou insaturada, re-

ta ou ramificada contendo 18 átomos de carbono. Ainda em outras modalidades, R^8 é uma cadeia alquil saturada ou insaturada, reta ou ramificada contendo 12 átomos de carbono e R^9 é uma cadeia alquil saturada ou insaturada, reta ou ramificada contendo 14 átomos de carbono.

[00398] Em várias modalidades, w engloba uma faixa que é selecionada tal que a porção PEG do lipídio PEGuilado de acordo com a fórmula (LNP-IV) tem um peso molecular médio de cerca de 400 a cerca de 6000 g/mol. Em algumas modalidades, o w médio é cerca de 50.

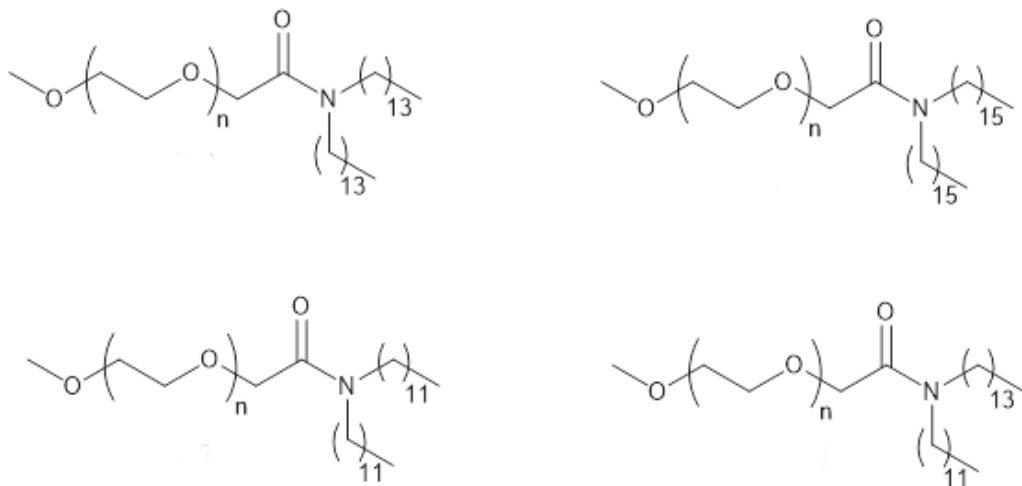
[00399] Em modalidades preferidas do segundo aspecto, R^8 e R^9 do lipídio PEGuilado de acordo com a fórmula (LNP-IV) são cadeias alquil saturadas.

[00400] Em uma modalidade particularmente preferida do segundo aspecto, o RNA artificial do primeiro aspecto é complexado com um ou mais lipídios, assim formando nanopartículas de lipídio (LNP), em que a LNP adicionalmente compreende um lipídio PEGuilado, em que o lipídio PEG é de Fórmula (LNP-IVa)



em que n tem um valor médio variando de 30 a 60, tal como cerca de 28 a cerca de 32, cerca de 30 a cerca de 34, 32 a cerca de 36, cerca de 34 a cerca de 38, 36 a cerca de 40, cerca de 38 a cerca de 42, 40 a cerca de 44, cerca de 42 a cerca de 46, 44 a cerca de 48, cerca de 46 a cerca de 50, 48 a cerca de 52, cerca de 50 a cerca de 54, 52 a cerca de 56, cerca de 54 a cerca de 58, 56 a cerca de 60, cerca de 58 a cerca de 62. Em modalidades preferidas, n é cerca de 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54. Em uma modalidade mais preferida, n tem um valor médio de 49.

[00401] Em outras modalidades, o lipídio PEGuilado tem uma das seguintes estruturas:



em que n é um número inteiro selecionado tal que o peso molecular médio do lipídio PEGuilado é cerca de 2500g/mol, mais preferencialmente, n é cerca de 49.

[00402] Outros exemplos de PEG-lipídios adequados em tal contexto são providos em US20150376115A1 e WO2015199952, cada um dos quais é incorporado por referência em sua totalidade.

[00403] Em algumas modalidades, as LNPs incluem menos do que cerca de 3, 2, ou 1 por cento em mol de PEG ou lipídio modificado por PEG, com base nos moles totais de lipídio na LNP. Em outras modalidades, as LNPs compreendem de cerca de 0,1% a cerca de 20% do lipídio modificado por PEG em uma base molar, por exemplo, cerca de 0,5 a cerca de 10%, cerca de 0,5 a cerca de 5%, cerca de 10%, cerca de 5%, cerca de 3,5%, cerca de 3%, cerca de 2,5%, cerca de 2%, cerca de 1,5%, cerca de 1%, cerca de 0,5%, ou cerca de 0,3% em uma base molar (com base em 100% de moles totais de lipídios na LNP). Em modalidades preferidas, as LNPs compreendem de cerca de 1,0% a cerca de 2,0% do lipídio modificado por PEG em uma base molar, por exemplo, cerca de 1,2 a cerca de 1,9%, cerca de 1,2 a cerca de 1,8%, cerca de 1,3 a cerca de 1,8%, cerca de 1,4 a cerca de 1,8%, cerca de 1,5 a cerca de 1,8%, cerca de 1,6 a cerca de 1,8%, em parti-

cular, cerca de 1,4%, cerca de 1,5%, cerca de 1,6%, cerca de 1,7%, cerca de 1,8%, cerca de 1,9%, mais preferencialmente 1,7% (com base em 100% de moles totais de lipídios na LNP).

[00404] Em várias modalidades, a razão molar do lipídio catiônico para o lipídio PEGuilado varia de cerca de 100:1 a cerca de 25:1.

Composição da LNP

[00405] A composição de LNPs pode ser influenciada, *inter alia*, pela seleção do componente de lipídio catiônico, o grau de daturação do lipídio catiônico, a natureza da PEGuilação, a razão de todos os componentes e parâmetros biofísicos, tais como seu tamanho. Em um exemplo por Semple et al. (Semple et al. Nature Biotech. 2010 28: 172-176; incorporado neste documento por referência em sua totalidade), a composição da LNP era composta de 57,1% de lipídio catiônico, 7,1% de dipalmitoilfosfatidilcolina, 34,3% de colesterol, e 1,4% de PEG-c-DMA (Basha et al. Mol Ther. 2011 19:2186-2200; incorporado neste documento por referência em sua totalidade).

[00406] As LNPs podem compreender de cerca de 35 a cerca de 45% de lipídio catiônico, de cerca de 40% a cerca de 50% de lipídio catiônico, de cerca de 50% a cerca de 60% de lipídio catiônico e/ou de cerca de 55% a cerca de 65% de lipídio catiônico. A razão de lipídio para ácido nucleico pode variar de cerca de 5: 1 a cerca de 20: 1, de cerca de 10: 1 a cerca de 25: 1, de cerca de 15: 1 a cerca de 30: 1 e/ou pelo menos 30: 1.

[00407] O peso molecular médio da porção PEG no lipídio modificado por PEGs pode variar de cerca de 500 a cerca de 8.000 Dáltons (por exemplo, de cerca de 1.000 a cerca de 4.000 Dáltons). Em uma modalidade preferida, o peso molecular médio da porção PEG é cerca de 2.000 Dáltons.

[00408] A concentração do agente de redução de agregação pode variar de cerca de 0,1 a cerca de 15% em mol, por 100% de moles to-

tais de lipídio na LNP. Em algumas modalidades, as LNPs incluem menos do que cerca de 3, 2, ou 1 por cento em mol de PEG ou lipídio modificado por PEG, com base nos moles totais de lipídio na LNP. Em outras modalidades, as LNPs compreendem de cerca de 0,1% a cerca de 20% do lipídio modificado por PEG em uma base molar, por exemplo, cerca de 0,5 a cerca de 10%, cerca de 0,5 a cerca de 5%, cerca de 10%, cerca de 5%, cerca de 3,5%, cerca de 1,5%, cerca de 0,5%, ou cerca de 0,3% em uma base molar (com base em 100% de moles totais de lipídios na LNP).

[00409] Diferentes LNPs tendo várias razões molares de lipídio catiônico, lipídio não catiônico (ou neutro), esterol (por exemplo, colesterol), e agente de redução de agregação (tal como um lipídio modificado por PEG) em uma base molar (com base nos moles totais de lipídio nas nanopartículas de lipídio), conforme apresentado na Tabela 7 abaixo. Em modalidades preferidas, a formulação de nanopartícula de lipídio da invenção consiste essencialmente em uma mistura de lipídio em razões molares de cerca de 20-70% de lipídio catiônico : 5-45% de lipídio neutro : 20-55% colesterol, 0,5-15% de lipídio modificado por PEG, mais preferencialmente, em razões molares de cerca de 20-60% de lipídio catiônico : 5-25% de lipídio neutro : 25-55% de colesterol : 0,5- 15% de lipídio modificado por PEG.

Tabela 7: Formulações à Base de Lipídios

#	Razão Molar de Lipídios (com base em 100% de moles totais de lipídio na nanopartícula de lipídio)			
	Lipídio catiônico	Lipídio Não Catiônico (ou Neutro)	Esterol	Agente de Redução de Agregação (por exemplo, PEG-lipídio)
1	de cerca de 35% a cerca de 65 %	de cerca de 3% a cerca de 12% ou 15 %	de cerca de 15% a cerca de 45 %	de cerca de 0,1% a cerca de 10% (preferencialmente de cerca de 0,5% a cerca de 2% ou 3%)
2	de cerca de 20% a cerca de 70%	de cerca de 5% a cerca de 45%	de cerca de 20% a cerca de 55%	de cerca de 0,1% a cerca de 10% (preferencialmente de cerca de 0,5% a cerca de 2% ou 3%)
3	de cerca de 45% a cerca de 65%	de cerca de 5% a cerca de 10%	de cerca de 5% a cerca de 45%	de cerca de 0,1% a cerca de 3%
4	de cerca de 20% a cerca de 60%	de cerca de 5% a cerca de 25%	de cerca de 25% a cerca de 40%	de cerca de 0,1% a cerca de 5% (preferencialmente de cerca de 0,1% a cerca de 3%)
5	cerca de 40%	cerca de 10%	de cerca de 25% a cerca de 55%	cerca de 10%
6	cerca de 35%	cerca de 15%		cerca de 10%
7	cerca de 52%	cerca de 13%		cerca de 5%
8	cerca de 50%	cerca de 10%		cerca de 1,5%

[00410] As LNPs podem ocorrer como lipossomas ou lipoplexos conforme descrito em maiores detalhes abaixo.

[00411] Preferencialmente, nanopartículas de lipídio (LNPs) compreendem: (a) pelo menos um ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, (b) um lipídio catiônico, (c) um agente de redução de agregação (tal como lipídio de polietileno glicol (PEG) ou lipídio modificado por PEG), (d) opcionalmente um lipídio não catiônico (tal como um lipídio neutro), e (e) opcionalmente, um esterol.

[00412] Em algumas modalidades, as LNPs compreendem um lipídio de Fórmula (LNP-III), um ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA como definido acima, um lipídio neutro, um esteroide e um lipídio PEGuilado. Em modalidades preferidas, o lipídio de Fórmula (LNP-III) é composto de lipídio (LNP-III-3), o lipídio neutro é DSPC, o esteroide é colesterol, e o lipídio PEGuilado é o composto de Fórmula (LNP-IVa).

[00413] Em uma modalidade preferida, a LNP consiste essencialmente em (i) pelo menos um lipídio catiônico; (ii) um lipídio neutro; (iii) um esterol, por exemplo, colesterol; e (iv) um PEG-lipídio, por exemplo, PEG-DMG ou PEG-cDMA, em uma razão molar de cerca de 20-60% de lipídio catiônico: 5-25% de lipídio neutro: 25-55% de esterol; 0,5-15% de PEG-lipídio.

[00414] Em modalidades particularmente preferidas do segundo aspecto, o ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, do primeiro aspecto é complexado com um ou mais lipídios, assim formando nanopartículas de lipídio (LNP), em que a LNP essencialmente consiste em

(i) pelo menos um lipídio catiônico como definido neste documento, preferencialmente um lipídio de Fórmula (LNP-III), mais preferencialmente lipídio (LNP-III-3);

(ii) um lipídio neutro como definido neste documento, prefe-

rencialmente 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC);

(iii) um esteroide ou análogo de esteroide como definido neste documento, preferencialmente colesterol; e

(iv) um PEG-lipídio como definido neste documento, por exemplo, PEG-DMG ou PEG-cDMA, preferencialmente um lipídio PE-Guilado de Fórmula (LNP-IVa),

em que (i) para (iv) são em uma razão molar de cerca de 20-60% de lipídio catiônico: 5-25% de lipídio neutro: 25-55% de esteroide; 0,5-15% de PEG-lipídio.

[00415] Em uma modalidade preferida, a nanopartícula de lipídio compreende: um lipídio catiônico com Fórmula (LNP-III) e/ou PEG lipídio com Fórmula (LNP-IV), opcionalmente um lipídio neutro, preferencialmente 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) e opcionalmente um esteroide, preferencialmente colesterol, em que a razão molar do lipídio catiônico para DSPC é opcionalmente na faixa de cerca de 2:1 a 8:1, em que a razão molar do lipídio catiônico para colesterol é opcionalmente na faixa de cerca de 2:1 a 1:1.

[00416] Em uma modalidade preferida particular, as nanopartículas de lipídio (LNPs) têm uma razão molar de aproximadamente 50:10:38,5:1,5, preferencialmente 47,5:10:40,8:1,7 ou mais preferencialmente 47,4:10:40,9:1,7 (isto é, proporção (% em mol) de lipídio catiônico (preferencialmente lipídio LNP-III-3), DSPC, colesterol e PEG-lipídio ((preferencialmente PEG-lipídio de Fórmula (LNP-IVa) com $n = 49$); solubilizado em etanol).

[00417] A quantidade total de ácido nucleico, preferencialmente RNA, nas nanopartículas de lipídio pode variar e é definida dependendo, por exemplo, da razão p/p RNA para lipídio total. Em uma modalidade da invenção, o ácido nucleico artificial, preferencialmente a razão RNA para lipídio total é inferior a 0,06 p/p, preferencialmente entre 0,03 p/p e 0,04 p/p.

Tamanho da LNP

[00418] De acordo com algumas modalidades, as LNPs têm um tamanho de diâmetro médio de cerca de 50 nm a cerca de 300 nm, tal como de cerca de 50 nm a cerca de 250 nm, por exemplo, de cerca de 50 nm a cerca de 200 nm.

[00419] De acordo com algumas modalidades, LNPs menores podem ser usadas. Tais partículas podem compreender um diâmetro menor do que 0,1 um até 100 nm, tal como, mas sem limitação, menor do que 0,1 um, menor do que 1,0 um, menor do que 5 um, menor do que 10 um, menor do que 15 um, menor do que 20 um, menor do que 25 um, menor do que 30 um, menor do que 35 um, menor do que 40 um, menor do que 50 um, menor do que 55 um, menor do que 60 um, menor do que 65 um, menor do que 70 um, menor do que 75 um, menor do que 80 um, menor do que 85 um, menor do que 90 um, menor do que 95 um, menor do que 100 um, menor do que 125 um, menor do que 150 um, menor do que 175 um, menor do que 200 um, menor do que 225 um, menor do que 250 um, menor do que 275 um, menor do que 300 um, menor do que 325 um, menor do que 350 um, menor do que 375 um, menor do que 400 um, menor do que 425 um, menor do que 450 um, menor do que 475 um, menor do que 500 um, menor do que 525 um, menor do que 550 um, menor do que 575 um, menor do que 600 um, menor do que 625 um, menor do que 650 um, menor do que 675 um, menor do que 700 um, menor do que 725 um, menor do que 750 um, menor do que 775 um, menor do que 800 um, menor do que 825 um, menor do que 850 um, menor do que 875 um, menor do que 900 um, menor do que 925 um, menor do que 950 um, menor do que 975 um, Em outra modalidades, os ácidos nucleicos podem ser entregues usando LNPs menores que podem compreender um diâmetro de cerca de 1 nm a cerca de 100 nm, de cerca de 1 nm a cerca de 10 nm, cerca de 1 nm a cerca de 20 nm, de cerca de 1 nm a cerca de

30 nm, de cerca de 1 nm a cerca de 40 nm, de cerca de 1 nm a cerca de 50 nm, de cerca de 1 nm a cerca de 60 nm, de cerca de 1 nm a cerca de 70 nm, de cerca de 1 nm a cerca de 80 nm, de cerca de 1 nm a cerca de 90 nm, de cerca de 5 nm a cerca de 100 nm, de cerca de 5 nm a cerca de 10 nm, cerca de 5 nm a cerca de 20 nm, de cerca de 5 nm a cerca de 30 nm, de cerca de 5 nm a cerca de 40 nm, de cerca de 5 nm a cerca de 50 nm, de cerca de 5 nm a cerca de 60 nm, de cerca de 5 nm a cerca de 70 nm, de cerca de 5 nm a cerca de 80 nm, de cerca de 5 nm a cerca de 90 nm, cerca de 10 a cerca de 50 nm, de cerca de 20 a cerca de 50 nm, de cerca de 30 a cerca de 50 nm, de cerca de 40 a cerca de 50 nm, de cerca de 20 a cerca de 60 nm, de cerca de 30 a cerca de 60 nm, de cerca de 40 a cerca de 60 nm, de cerca de 20 a cerca de 70 nm, de cerca de 30 a cerca de 70 nm, de cerca de 40 a cerca de 70 nm, de cerca de 50 a cerca de 70 nm, de cerca de 60 a cerca de 70 nm, de cerca de 20 a cerca de 80 nm, de cerca de 30 a cerca de 80 nm, de cerca de 40 a cerca de 80 nm, de cerca de 50 a cerca de 80 nm, de cerca de 60 a cerca de 80 nm, de cerca de 20 a cerca de 90 nm, de cerca de 30 a cerca de 90 nm, de cerca de 40 a cerca de 90 nm, de cerca de 50 a cerca de 90 nm, de cerca de 60 a cerca de 90 nm e/ou de cerca de 70 a cerca de 90 nm.

[00420] De acordo com algumas modalidades, a LNP pode ter um diâmetro maior do que 100 nm, maior do que 150 nm, maior do que 200 nm, maior do que 250 nm, maior do que 300 nm, maior do que 350 nm, maior do que 400 nm, maior do que 450 nm, maior do que 500 nm, maior do que 550 nm, maior do que 600 nm, maior do que 650 nm, maior do que 700 nm, maior do que 750 nm, maior do que 800 nm, maior do que 850 nm, maior do que 900 nm, maior do que 950 nm ou maior do que 1000 nm.

[00421] De acordo com outras modalidades, as LNPs têm uma distribuição de tamanho de partícula de modo único (isto é, elas não são

bi- ou polimodais).

Outros Componentes

[00422] As LNPs podem ainda compreender um ou mais lipídios e/ou outros componentes além daqueles mencionados acima.

[00423] Outros lipídios podem ser incluídos nas composições de lipossomas para uma variedade de finalidades, como para evitar a oxidação de lipídios ou para anexar ligandos à superfície do lipossoma. Qualquer número de lipídios pode estar presente nas LNPs, incluindo lipídios anfipáticos, neutros, catiônicos e aniônicos. Esses lipídios podem ser usados sozinhos ou em combinação.

[00424] Componentes adicionais que podem ser presentes em uma LNP incluem componentes estabilizadores bicamada, tais como oligômeros de poliamida (ver, por exemplo, Patente dos EUA N°. 6.320.017, que é incorporada por referência em sua totalidade), peptídeos, proteínas e detergentes.

Lipossomas

[00425] Em algumas modalidades, moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, são formuladas/fornecidas como lipossomas.

[00426] Os lipossomas baseados em lipídio catiônico são capazes de formar complexos com ácidos nucleicos carregados negativamente (por exemplo, RNAs) por meio de interações eletrostáticas, resultando em complexos que oferecem biocompatibilidade, baixa toxicidade e a possibilidade da produção em larga escala necessária para aplicações clínicas in vivo. Os lipossomas podem se fundir com a membrana plasmática para absorção; uma vez dentro da célula, os lipossomas são processados pela via endocítica e o ácido nucleico é então liberado do endossoma/veículo no citoplasma. Os lipossomas há muito são vistos como veículos de administração de drogas devido à sua superior biocompatibilidade, dado que os lipossomas são basicamente aná-

logos de membranas biológicas e podem ser preparados a partir de fosfolípidios naturais ou sintéticos (Int J Nanomedicine. 2014; 9: 1833-1843).

[00427] Os lipossomas tipicamente consistem em um lipídio bicamada que pode ser composto de (fosfo)lipídios catiônicos, aniônicos ou neutros e colesterol, que contém um núcleo aquoso. Tanto a bicamada lipídica quanto o espaço aquoso podem incorporar compostos hidrofóbicos ou hidrofílicos, respectivamente. Os lipossomas podem ter uma ou mais membranas lipídicas. Os lipossomas podem ser de camada única, referidos como unilamelar, ou multicamada, referidos como multilamelar.

[00428] As características e o comportamento de lipossomas in vivo podem ser modificados pela adição de um revestimento de polímero hidrofílico, por exemplo, polietileno glicol (PEG), à superfície lipossômica para conferir estabilização estérica. Além disso, os lipossomas podem ser usados para direcionamento específico pela ligação de ligandos (por exemplo, anticorpos, peptídeos e carboidratos) em sua superfície ou na extremidade terminal das cadeias PEG acopladas (Front Pharmacol. 2015 Dec 1; 6:286).

[00429] Os lipossomas estão tipicamente presentes como vesículas esféricas e podem variar em tamanho de 20 nm por alguns microns.

[00430] Os lipossomas podem ter tamanhos diferentes, tal como, mas sem limitação, uma vesícula multilamelar (MLV) que pode ter centenas de nanômetros de diâmetro e pode usar uma série de bicamadas concêntricas separadas por compartimentos aquosos estreitos, uma pequena vesícula unicelular (SUV) que pode ser menor que 50 nm de diâmetro, e uma grande vesícula unilamelar (LUV) que pode ter entre 50 e 500 nm de diâmetro. O design do lipossoma pode incluir, mas sem limitação, opsoninas ou ligandos, para melhorar a ligação de lipossomas a tecidos não saudáveis ou para ativar eventos, tais como,

mas sem limitação, endocitose. Os lipossomas podem conter um pH baixo ou alto e melhorar a entrega das formulações farmacêuticas.

[00431] Como um exemplo não limitante, os lipossomas, tais como vesículas de membrana sintética, podem ser preparados pelos métodos, aparelhos e dispositivos descritos na Publicação de Patente dos EUA US20130177638, US20130177637, US20130177636, US20130177635, US20130177634, US20130177633, US20130183375, US20130183373 e US20130183372, o conteúdo de cada uma das quais é incorporado neste documento por referência em sua totalidade. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, pode ser encapsulada pelo lipossomo e/ou pode estar contida em um núcleo aquoso que, em seguida, pode ser encapsulado pelo lipossomo (ver Pub. Internacionais N^{os}. WO2012031046, WO2012031043, WO2012030901 e WO2012006378 e Publicação de Patente dos EUA N^o. US20130189351, US20130195969 e US20130202684; o conteúdo de cada uma das quais é incorporada neste documento por referência em sua totalidade).

[00432] Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, pode ser formulada em lipossomas, tais como, mas sem limitação, lipossomas DiLa2 (Marina Biotech, Bothell, WA), SMARTICLES® (Marina Biotech, Bothell, WA), lipossomas à base de DOPC neutro (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina) (por exemplo, entrega de siRNA para câncer de ovário (Landen et al. Cancer Biology & Therapy 2006 5(12)1708-1713); incorporada neste documento por referência em sua totalidade) e lipossomas revestidos com hialuronan (Quiet Therapeutics, Israel).

Lipoplexos

[00433] De acordo com algumas modalidades, a molécula de ácido

nucleico artificial, preferencialmente RNAs, e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, são fornecidos/formulados como lipoplexos, isto é, bicamadas lipídicas catiônicas intercaladas entre camadas de ácido nucleico.

[00434] Lipídios catiônicos, tais como DOTAP, (1,2-dioleoil-3-trimetilamônio-propano) e DOTMA (N-[1-(2,3-dioleoilóxi)propil]-N,N,N-trimetil-amônio metil sulfato) podem formar complexos ou lipoplexos com ácidos nucleicos carregados negativamente para formar nanopartículas por interação eletrostática, provendo alta eficiência de transfecção *in vitro*.

Nanolipossomas

[00435] De acordo com algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, são fornecidos/formulados como nanolipossomas à base de lipídio neutro, tais como nanolipossomas à base de 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina (DOPC) (Adv Drug Deliv Rev. 2014 Feb; 66: 110-116).

Emulsões

[00436] De acordo com algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, são fornecidos/formulados como emulsões. Em outra modalidade, a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, são formulados em uma emulsão catiônica de óleo em água, em que a partícula de emulsão compreende um núcleo de óleo e um lipídio catiônico que pode interagir com o(s) ácido(s) nucleico(s) que ancora(m) a molécula na partícula de emulsão (ver Pub. Internacional Nº. WO2012006380; incorporada neste documento por referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA,

ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, é formulada em uma emulsão de água em óleo, compreendendo uma fase hidrofóbica contínua, em que a fase hidrofílica é dispersa. Como um exemplo não limitante, a emulsão pode ser produzida pelos métodos descritos na Publicação Internacional Nº. WO201087791, o conteúdo da qual é incorporada neste documento por referência em sua totalidade.

Compostos (Poli-)catiônicos e Veículos Poliméricos

[00437] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, é complexada ou associada com um composto catiônico ou policatiônico ("composto (poli-)catiônico") e/ou um veículo polimérico.

[00438] O termo "composto (poli-)catiônico" tipicamente se refere a uma molécula carregada, que é positivamente carregada (cátion) em um valor de pH tipicamente de 1 a 9, preferencialmente em um valor de pH de ou abaixo de 9 (por exemplo, de 5 a 9), de ou abaixo de 8 (por exemplo, de 5 a 8), de ou abaixo de 7 (por exemplo, de 5 a 7), mais preferencialmente em um pH fisiológico, por exemplo, de 7,3 a 7,4.

[00439] Por conseguinte, um "composto (poli-)catiônico" pode ser qualquer composto ou polímero positivamente carregado, preferencialmente, um peptídeo ou proteína catiônico, que é positivamente carregado sob condições fisiológicas, particularmente sob condições fisiológicas in vivo. Um "peptídeo ou proteína (poli-)catiônico" pode conter pelo menos um aminoácido positivamente carregado, ou mais de um aminoácido positivamente carregado, por exemplo, selecionado de Arg, His, Lys ou Orn, conforme descrito abaixo.

Aminoácidos, Peptídeos e Proteínas (Poli-)catiônicos

[00440] Compostos (poli-)catiônico que são agentes particularmente

preferidos para complexação ou associação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, incluem protamina, nucleolina, espermina ou espermidina, ou outros peptídeos ou proteínas catiônicos, tais como poli-L-lisina (PLL), poliarginina, polipeptídeos básicos, peptídeos de penetração celular (CPPs), incluindo peptídeos de ligação a HIV, HIV-1 Tat (HIV), peptídeos derivados de Tat, Penetratina, peptídeos análogos ou derivados de VP22, HSV VP22 (Herpes simplex), MAP, KALA ou domínios de transdução de proteína (PTDs), PpT620, peptídeos ricos em prolina, peptídeos ricos em arginina, peptídeos ricos em lisina, peptídeo(s) MPG, Pep-1, L-oligômeros, peptídeo(s) de calcitonina, peptídeos derivados de antennapedia (particularmente *Drosophila Antennapedia*), pAntp, plsl, FGF, Lactoferrina, Transportan, Buforina-2, Bac715-24, SynB, SynB (1), pVEC, peptídeos derivados de hCT, SAP, ou histonas. Mais preferencialmente, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, é complexada com protamina ou oligofectamina, mais preferencialmente com protamina.

[00441] Alternativamente ou adicionalmente, tais peptídeos ou proteínas catiônicos ou policatiônicos podem ser selecionados de proteínas ou peptídeos da fórmula geral a seguir (CAT-I):

$$\{(\text{Arg})_l; (\text{Lys})_m; (\text{His})_n; (\text{Orn})_o; (\text{Xaa})_x\}; \text{ (CAT-I)}$$

em que $l + m + n + o + x = 8-15$, e l , m , n ou o independentemente um do outro pode ser qualquer número selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, desde que o teor geral de Arg, Lys, His e Orn representa pelo menos 50% de todos os aminoácidos do oligopeptídeo; e Xaa pode ser qualquer aminoácido selecionado de aminoácidos nativos (= de ocorrência natural) ou não nativos, exceto de Arg, Lys, His ou Orn; e x pode ser qualquer número selecionado de 0, 1, 2,

3 ou 4, desde que o teor geral de Xaa não exceda 50% de todos os aminoácidos do oligopeptídeo. Peptídeos catiônicos particularmente preferidos neste contexto são, por exemplo, Arg₇, Arg₈, Arg₉, H₃R₉, R₉H₃, H₃R₉H₃, YSSR₉SSY, (RKH)₄, Y(RKH)₂R etc.

[00442] Neste contexto, a divulgação do WO 2009/030481 é incorporada neste documento por referência.

Polissacarídeos (Poli-)catiônicos

[00443] Outros compostos (poli-)catiônicos preferidos para complexação de ou associação com a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento incluem polissacarídeos (poli-)catiônicos, por exemplo, quitosana, polibreno, polímeros catiônicos, por exemplo, polietilenoimina (PEI).

Lipídios (Poli-)Catiônicos

[00444] Outros compostos (poli-)catiônicos preferidos para complexação de ou associação com a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento incluem lipídios (poli-)catiônicos, por exemplo, DOTMA: cloreto de [1-(2,3-sioleilóxi)propil]]-N,N,N-trimetilamônio, DMRIE, di-C14-amidina, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: Dioleil fosfatidiletanol-amina, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: Dioctadecilamidoglicilespermina, DIMRI: brometo de Dimiristo-oxipropil dimetil hidroxietil amônio, DOTAP: dioleoiloxi-3-(trimetilamônio)propano, DC-6-14: cloreto de O,O-ditetradecanoil-N-(alfa-trimetilamônio-acetil)-dietanolamina, CLIP1: cloreto de rac-[(2,3-dioctadeciloxipropil)(2-hidroxietil)]-dimetilamônio, CLIP6: rac-[2(2,3-di-hexadeciloxipropil-oximetilóxi)etil]trimetilamônio, CLIP9: rac-[2(2,3-di-hexadecil-oxipropil-oxissuccinilóxi)etil]-trimetilamônio, ou oligofectamina.

Polímeros (Poli-)catiônicos

[00445] Outros compostos (poli-)catiônicos preferidos para complexação de ou associação com a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, incluem polímeros (poli-)catiônicos, por exemplo, poliaminoácidos modificados, tais como polímeros beta-aminoácido ou poliamidas reversas etc., polietilenos modificados, tais como PVP (poli(N-etil-4-vinilpiridínio brometo)) etc., acrilatos modificados, tais como pDMAEMA (poli(dimetilaminoetil metilacrilato)) etc., amidoaminas modificadas, tais como pAMAM (poli(amidoamina)) etc., polibetaaminoéster modificado (PBAE), tal como polímeros 1,4 butanodiol diacrilato-co-5-amino-1-pentanol modificados por extremidade diamina etc., dendrímeros, tais como dendrímeros de polipropilamina ou dendrímeros à base de pAMAM etc., poliimina(s), tais como PEI: poli(etilenoimina), poli(propileneimina) etc., polialilamina, polímeros à base de esqueleto de açúcar, tais como polímeros à base de ciclodextrina, polímeros à base de dextrano, quitosana etc., polímeros à base de esqueleto de silano, tais como copolímeros de PMOXA-PDMS etc., ou polímeros de bloco consistindo em uma combinação de um ou mais blocos catiônicos (por exemplo, selecionados de um polímero catiônico, como mencionado acima) e de um ou mais blocos hidrofílicos ou hidrofóbicos (por exemplo, polietilenoglicol).

Veículos Poliméricos

[00446] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, pode ser complexado ou associado com um veículo polimérico.

[00447] Um "veículo polimérico" usado de acordo com a invenção pode ser um veículo polimérico formado por componentes catiônicos reticulados por dissulfeto. Os componentes catiônicos reticulados por

dissulfeto pode ser os mesmos ou diferentes um do outro. O veículo polimérico pode também conter outros componentes.

[00448] É também particularmente preferido que o veículo polimérico usado de acordo com a presente invenção compreende misturas de peptídeos, proteínas ou polímeros catiônicos e, opcionalmente, outros componentes, conforme definido neste documento, que são reticulados por ligações dissulfeto, conforme descrito neste documento. Neste contexto, a divulgação do WO 2012/013326 é incorporada neste documento por referência.

[00449] Neste contexto, os componentes catiônicos, que formam a base para o veículo polimérico por reticulação dissulfeto, são tipicamente selecionados de qualquer peptídeo, proteína ou polímero (poli-)catiônico adequado para este propósito, qualquer peptídeo, proteína ou polímero (poli-)catiônico particular capaz de complexar e, assim, preferencialmente condensar, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, ou qualquer outro ácido nucleico, conforme divulgado neste documento. O peptídeo, proteína ou polímero (poli-)catiônico é preferencialmente uma molécula linear, no entanto, peptídeos, proteínas ou polímeros (poli-)catiônicos ramificados podem também ser usados.

[00450] Cada proteína, peptídeo ou polímero (poli-)catiônico reticulado por dissulfeto do veículo polimérico, que pode ser usado para complexar a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, preferencialmente contém pelo menos uma porção -SH, mais preferencialmente pelo menos um resíduo de cisteína ou qualquer outro grupo químico exibindo uma porção -SH, capaz de formar uma ligação dissulfeto quando da condensação com pelo menos uma proteína, peptídeo ou polímero (poli-)catiônico adicional como componente catiônico do veículo polimérico, conforme mencionado neste documento.

O veículo polimérico, que pode ser usado para complexar a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, pode assim, preferencialmente, ser formado por componentes (poli-)catiônicos reticulados por dissulfeto.

Veículos Poliméricos Compreendendo Peptídeos ou Proteínas (Poli-)catiônicos

[00451] De acordo com uma primeira alternativa, pelo menos um componente (poli-)catiônico do veículo polimérico, que pode ser usado para complexar a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, pode ser selecionado de peptídeos ou proteínas (poli-)catiônicos. Tais peptídeos ou proteínas (poli-)catiônicos preferencialmente exibem um comprimento de cerca de 3 a 100 aminoácidos, preferencialmente um comprimento de cerca de 3 a 50 aminoácidos, mais preferencialmente um comprimento de cerca de 3 a 25 aminoácidos, por exemplo, um comprimento de cerca de 3 a 10, 5 a 15, 10 a 20 ou 15 a 25 aminoácidos. Alternativamente ou adicionalmente, tais peptídeos ou proteínas (poli-)catiônicos podem exibir um peso molecular de cerca de 0,01 kDa a cerca de 100 kDa, incluindo um peso molecular de cerca de 0,5 kDa a cerca de 100 kDa, preferencialmente de cerca de 10 kDa a cerca de 50 kDa, ainda mais preferencialmente de cerca de 10 kDa a cerca de 30 kDa.

[00452] No caso específico que o componente catiônico do veículo polimérico compreende um peptídeo ou proteína (poli-)catiônico, as propriedades catiônicas do peptídeo ou proteína (poli-)catiônico ou de todo o veículo polimérico, se o veículo polimérico for totalmente composto por peptídeos ou proteínas (poli-)catiônicos, podem ser determinadas conforme seu teor de aminoácidos catiônicos. Preferencialmente, o teor de aminoácidos catiônicos no peptídeo ou proteína (poli-

)catiônico e/ou no veículo polimérico é de pelo menos 10%, 20% ou 30%, preferencialmente pelo menos 40%, mais preferencialmente pelo menos 50%, 60% ou 70%, mas também preferencialmente pelo menos 80%, 90%, ou ainda 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%, mais preferencialmente pelo menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%, ou pode ser na faixa de cerca de 10% para 90%, mais preferencialmente na faixa de cerca de 15% para 75%, ainda mais preferencialmente na faixa de cerca de 20% para 50%, por exemplo, 20, 30, 40 ou 50%, ou em uma faixa formada por quaisquer dois dos valores mencionados acima, desde que o teor de todos os aminoácidos, por exemplo, catiônicos, lipofílicos, hidrofílicos, aromáticos e outros aminoácidos, no peptídeo ou proteína (poli-)catiônico, ou em todo o veículo polimérico, se o veículo polimérico for totalmente composto de peptídeos ou proteínas catiônicos ou policatiônicos, é de 100%.

[00453] De acordo com uma modalidade preferida, o peptídeo ou proteína (poli-)catiônico do veículo polimérico, quando definido de acordo com a Fórmula $\{(Arg)_i;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ (fórmula (CAT-I)), conforme mostrado acima e que compreende ou é adicionalmente modificado para compreender pelo menos uma porção -SH, pode ser, sem ser restrito a isso, selecionado da subfórmula (CAT-Ia):

$\{(Arg)_i;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x (Cys)_y\}$ (CAT-Ia)

em que $(Arg)_i;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o$; e x são como definidos neste documento, Xaa' é qualquer aminoácido selecionado de aminoácidos nativos (= de ocorrência natural) ou não nativos, exceto de Arg, Lys, His, Orn ou Cys e y é qualquer número selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 e 81-90, desde que o teor geral de Arg (Arginina), Lys (Lisina), His (Histidina) e Orn (Ornitina) represente pelo menos 10% de todos os aminoácidos do oligopeptídeo.

[00454] Esta modalidade pode se aplicar a situações em que o peptídeo ou proteína (poli-)catiônico do veículo polimérico, por exemplo, quando definido de acordo com a fórmula empírica $(Arg)_i;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$ (fórmula (CAT-I)) conforme mostrado acima, compreende ou foi modificado por pelo menos uma cisteína como porção –SH no significado acima, tal que o peptídeo catiônico ou policatiônico como componente catiônico transporta pelo menos uma cisteína, que é capaz de formar uma ligação dissulfeto com outros componentes do veículo polimérico.

[00455] Exemplos podem compreender qualquer uma das seguintes sequências:

Cys(Arg₇) (SEQ ID NO: 3048), Cys(Arg₈) (SEQ ID NO: 3049), Cys(Arg₉) (SEQ ID NO: 3050), Cys(Arg₁₀) (SEQ ID NO: 3051), Cys(Arg₁₁) (SEQ ID NO: 3052), Cys(Arg₁₂) (SEQ ID NO: 3047), Cys(Arg₁₃) (SEQ ID NO: 3053), Cys(Arg₁₄) (SEQ ID NO: 3054), Cys(Arg₁₅) (SEQ ID NO: 3055), Cys(Arg₁₆) (SEQ ID NO: 3056), Cys(Arg₁₇) (SEQ ID NO: 3057), Cys(Arg₁₈) (SEQ ID NO: 3058), Cys(Arg₁₉) (SEQ ID NO: 3059), Cys(Arg₂₀) (SEQ ID NO: 3060).

[00456] De acordo com outra modalidade particularmente preferida, o peptídeo ou proteína (poli-)catiônico do veículo polimérico, quando definido de acordo com a Fórmula $\{(Arg)_i;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ (fórmula (CAT-I)) conforme mostrado acima, pode ser, sem ser restrito a isso, selecionado da subfórmula (CAT-Ib):

Cys1 $\{(Arg)_i;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ Cys2 (CAT-Ib)

em que a fórmula empírica $\{(Arg)_i;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ (fórmula (CAT-I)) é como definida neste documento e forma um núcleo de uma sequência de aminoácido de acordo com a fórmula (semiempírica) (CAT-II) e em que Cys1 e Cys2 são cisteínas proximais para ou terminais para $(Arg)_i;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$. Exemplos podem compreender qualquer uma das sequências acima flanqueadas por duas Cys

e sequências a seguir:

Cys(Arg₇)Cys (SEQ ID NO: 3033), Cys(Arg₈)Cys (SEQ ID NO: 3034), Cys(Arg₉)Cys (SEQ ID NO: 3035), Cys(Arg₁₀)Cys (SEQ ID NO: 3036), Cys(Arg₁₁)Cys (SEQ ID NO: 3037), Cys(Arg₁₂)Cys (SEQ ID NO: 3046), Cys(Arg₁₃)Cys (SEQ ID NO: 3038), Cys(Arg₁₄)Cys (SEQ ID NO: 3039), Cys(Arg₁₅)Cys (SEQ ID NO: 3040), Cys(Arg₁₆)Cys (SEQ ID NO: 3041), Cys(Arg₁₇)Cys (SEQ ID NO: 3042), Cys(Arg₁₈)Cys (SEQ ID NO: 3043), Cys(Arg₁₉)Cys (SEQ ID NO: 3044), Cys(Arg₂₀)Cys (SEQ ID NO: 3045).

[00457] Esta modalidade pode se aplicar a situações em que o peptídeo ou proteína (poli-)catiônico do veículo polimérico, por exemplo, quando definido de acordo com a fórmula empírica (Arg)_i;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x (CAT-I), conforme mostrado acima, foi modificado com pelo menos duas cisteínas como porções –SH no significado acima, tal que o peptídeo catiônico ou policatiônico o complexo de carga de veículo polimérico como componente catiônico transporta pelo menos duas cisteínas (terminais), que são capazes de formar uma ligação dissulfeto com outros componentes do veículo polimérico.

[00458] Em uma modalidade preferida, o veículo polimérico é formado por, compreende ou consiste no peptídeo CysArg₁₂Cys (CRRRRRRRRRRRC) (SEQ ID NO: 3046) ou CysArg₁₂ (CRRRRRRRRRRR) (SEQ ID NO: 3047).

Veículos Poliméricos Compreendendo Polímeros Não Peptídicos

[00459] De acordo com uma segunda alternativa, pelo menos um componente (poli-)catiônico do veículo polimérico pode ser selecionado de, por exemplo, qualquer polímero (poli-)catiônico (não peptídico) adequado neste contexto, desde que este polímero (poli-)catiônico (não peptídico) exiba ou seja modificado para exibir pelo menos uma porção –SH, que provê uma ligação dissulfeto ligante o polímero (poli-)catiônico com outro componente do veículo polimérico como definido neste documento. Dessa forma, tal como definido neste documento, o

veículo polimérico pode compreender os mesmos ou diferentes polímeros (poli-)catiônicos.

[00460] No caso específico que o componente catiônico do veículo polimérico compreende um polímero (poli-)catiônico (não peptídico), as propriedades catiônicas do polímero (poli-)catiônico (não peptídico) podem ser determinadas conforme seu teor de cargas catiônicas quando em comparação com as cargas gerais dos componentes do polímero catiônico. Preferencialmente, o teor de cargas catiônicas no polímero catiônico em um pH (fisiológico) como definido neste documento é de pelo menos 10%, 20% ou 30%, preferencialmente pelo menos 40%, mais preferencialmente pelo menos 50%, 60% ou 70%, mas também preferencialmente pelo menos 80%, 90%, ou ainda 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%, mais preferencialmente pelo menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100%, ou pode ser na faixa de cerca de 10% para 90%, mais preferencialmente na faixa de cerca de 30% a 100%, ainda preferencialmente na faixa de cerca de 50% a 100%, por exemplo, 50, 60, 70, 80%, 90% ou 100%, ou em uma faixa formada por qualquer dois dos valores mencionados acima, desde que o teor de todas as cargas, por exemplo, cargas positivas e negativas em um pH (fisiológico), como definido neste documento, em todo o polímero catiônico seja de 100%.

[00461] Preferencialmente, o componente catiônico (não peptídico) do veículo polimérico representa um polímero (poli-)catiônico, tipicamente exibindo um peso molecular de cerca de 0,1 ou 0,5 kDa a cerca de 100 kDa, preferencialmente de cerca de 1 kDa a cerca de 75 kDa, mais preferencialmente de cerca de 5 kDa a cerca de 50 kDa, ainda mais preferencialmente de cerca de 5 kDa a cerca de 30 kDa, ou um peso molecular de cerca de 10 kDa a cerca de 50 kDa, ainda mais preferencialmente de cerca de 10 kDa a cerca de 30 kDa. Adicionalmente, o polímero (poli-)catiônico (não peptídico) tipicamente exibe pelo me-

nos uma porção -SH, que é capaz de formar uma ligação dissulfeto quando da condensação com outros componentes catiônicos ou outros componentes do veículo polimérico como definido neste documento.

[00462] No contexto acima, o componente catiônico (não peptídico) do veículo polimérico pode ser selecionado de acrilatos, acrilatos modificados, tais como pDMAEMA (poli(dimetilaminoetil metilacrilato)), quitosanas, aziridinas ou 2-etil-2-oxazolina (formando oligo etileniminas ou oligoetileniminas modificadas), polímeros obtidos por reação de bisacrilatos com aminas formando oligo beta aminoésteres ou poliamido aminas, ou outros polímeros como poliésteres, policarbonatos etc. Cada molécula desses polímeros catiônicos ou policatiônicos (non-peptídicos) tipicamente exhibe pelo menos uma porção -SH, em que essa pelo menos uma porção -SH pode ser introduzida no polímero catiônico ou policatiônico (não peptídico) por modificações químicas, por exemplo, usando imonotiolano, ácido 3-tio propiônico ou introdução de porções -SH contendo aminoácidos, tais como cisteína ou qualquer outro aminoácido (modificado). Tais porções -SH são preferencialmente como já definidas acima.

[00463] Os componentes catiônicos reticulados por dissulfeto podem ser os mesmos ou diferentes um do outro. O veículo polimérico pode também conter outros componentes. É também particularmente preferido que o veículo polimérico usado de acordo com a presente invenção compreenda misturas de peptídeos, proteínas ou polímeros catiônicos e opcionalmente ainda componentes, como definido neste documento, que são reticulados por ligações dissulfeto conforme descrito neste documento. Neste contexto, a divulgação do WO 2012/013326 é incorporada neste documento por referência.

[00464] Neste contexto, os componentes catiônicos, que formam a base para o veículo polimérico por reticulação dissulfeto, são tipica-

mente selecionados de qualquer peptídeo, proteína ou polímero catiônico ou polycatiônico adequado para este propósito, qualquer peptídeo, proteína ou polímero catiônico ou polycatiônico particular capaz de complexar a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento para uso como descrito neste documento e, assim preferencialmente condensar o referido ácido nucleico artificial e/ou o referido outro ácido nucleico. O peptídeo, proteína ou polímero catiônico ou polycatiônico é preferencialmente uma molécula linear. No entanto, peptídeos, proteínas ou polímeros catiônicos ou polycatiônicos ramificados podem também ser usados.

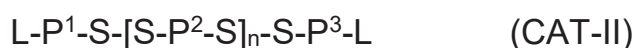
[00465] Cada proteína, peptídeo ou polímero catiônico ou polycatiônico reticulado por dissulfeto do veículo polimérico, que pode ser usado para complexar a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento para uso como descrito neste documento contém pelo menos uma porção –SH, mais preferencialmente pelo menos um resíduo de cisteína ou qualquer grupo químico adicional exibindo uma porção –SH, capaz de formar uma ligação dissulfeto quando da condensação com pelo menos uma proteína, peptídeo ou polímero catiônico ou polycatiônico adicional como componente catiônico do veículo polimérico, como mencionado neste documento.

[00466] Como definido acima, o veículo polimérico, que pode ser usado para complexar a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção e/ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento para uso como descrito neste documento pode ser formado por componentes catiônicos (ou polycatiônicos) reticulados por dissulfeto.

[00467] Um complexo de um ácido nucleico, tal como o ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção e/ou qualquer ou-

tro ácido nucleico divulgado neste documento para uso como descrito neste documento, complexado com tais veículos poliméricos são também referidos neste documento como "complexos de carga de veículo polimérico". De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento (preferencialmente, um isRNA, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de RNA correspondente à SEQ ID NO: 2938 – 3032), pode ser provido na forma de um complexo de carga de veículo polimérico, formado por um veículo polimérico, preferencialmente compreendendo peptídeos catiônicos reticulados por dissulfeto, preferencialmente Cys-Arg₁₂ e/ou Cys-Arg₁₂-Cys, e a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou o referido outro ácido nucleico.

[00468] De acordo com outras modalidades, o veículo polimérico pode ser selecionado de uma molécula de veículo polimérico de acordo com fórmula genérica (CAT-II):



em que

P¹ e P³ são diferentes ou idênticos entre si e representam uma cadeia de polímero hidrofílico linear ou ramifica, cada P¹ e P³ exibindo pelo menos uma porção -SH, capaz de formar uma ligação dissulfeto quando da condensação com componente P², ou alternativamente com (AA), (AA)_x, ou [(AA)_x]_z se tais componentes forem usados como um ligante entre P¹ e P² ou P³ e P²) e/ou com outros componentes (por exemplo, (AA), (AA)_x, [(AA)_x]_z ou L), cadeia de polímero hidrofílico linear ou ramifica selecionada independente uma da outra a partir de polietileno glicol (PEG), poli-N-(2-hidroxipropil) metacrilamida, poli-2-(metacriloiloxi)etil fosforilcolinas, poli(hidroxialquil L-asparagina), poli(2-(metacriloiloxi)etil fosforilcolina), amido de hidroxietil ou poli(hidro-

xialquil L-glutamina), em que a cadeia de polímero exibe um peso molecular de cerca de 1 kDa a cerca de 100 kDa, preferencialmente de cerca de 2 kDa a cerca de 25 kDa; ou mais preferencialmente de cerca de 2 kDa a cerca de 10 kDa, por exemplo, cerca de 5 kDa a cerca de 25 kDa ou 5 kDa a cerca de 10 kDa;

P^2 é uma proteína ou peptídeo (poli-)catiônico, por exemplo, como definido acima para o veículo polimérico formado por componentes catiônicos reticulados por dissulfeto, e preferencialmente tendo um comprimento de cerca de 3 a cerca de 100 aminoácidos, mais preferencialmente tendo um comprimento de cerca de 3 a cerca de 50 aminoácidos, ainda mais preferencialmente tendo um comprimento de cerca de 3 a cerca de 25 aminoácidos, por exemplo, um comprimento de cerca de 3 a 10, 5 a 15, 10 a 20 ou 15 a 25 aminoácidos, mais preferencialmente um comprimento de cerca de 5 a cerca de 20 e ainda mais preferencialmente um comprimento de cerca de 10 a cerca de 20; ou

é um polímero (poli-)catiônico, por exemplo, como definido acima para o veículo polimérico formado por componentes catiônicos reticulados por dissulfeto, tipicamente tendo um peso molecular de cerca de 0,5 kDa a cerca de 30 kDa, incluindo um peso molecular de cerca de 1 kDa a cerca de 20 kDa, ainda mais preferencialmente de cerca de 1,5 kDa a cerca de 10 kDa, ou tendo um peso molecular de cerca de 0,5 kDa a cerca de 100 kDa, incluindo um peso molecular de cerca de 10 kDa a cerca de 50 kDa, ainda mais preferencialmente de cerca de 10 kDa a cerca de 30 kDa;

cada P^2 exibindo pelo menos duas porções -SH, capazes de formar uma ligação dissulfeto quando da condensação com ainda mais componentes P^2 ou componente (s) P^1 e/ou P^3 ou alternativamente com ainda mais componentes (por exemplo, (AA), $(AA)_x$, ou $[(AA)_x]_z$);

-S-S- é uma ligação dissulfeto (reversível) (os parênteses

são omitidos para melhor legibilidade), em que S preferencialmente representa enxofre ou uma porção portando -SH, que tem formado uma ligação dissulfeto (reversível). A ligação dissulfeto (reversível) é preferencialmente formada por condensação de porções -SH tanto dos componentes P^1 e P^2 , P^2 e P^2 , ou P^2 e P^3 , ou opcionalmente componentes adicionais como definido aqui (por exemplo, L, (AA), $(AA)_x$, $[(AA)_x]_z$, etc); A porção -SH pode ser parte da estrutura destes componentes ou adicionada por uma modificação como definido abaixo;

L é um ligante opcional, que pode estar presente ou não, e pode ser selecionado independente do outro a partir de RGD, Transferrina, Folate, um peptídeo sinal ou sequência sinal, um sinal ou sequência de localização, um sinal ou sequência de localização nuclear (NLS), um anticorpo, um peptídeo de penetração celular, (por exemplo, TAT ou KALA), um ligante de um receptor (por exemplo, citocinas, hormônios, fatores de crescimento etc), moléculas pequenas (por exemplo, carboidratos como manose ou galactose ou ligandos sintéticos), agonistas de molécula pequena, inibidores ou antagonistas de receptores (por exemplo, RGD peptidomimético análogo), ou qualquer proteína adicional como definido neste documento etc.;

n é um número inteiro, tipicamente selecionado a partir de uma faixa de cerca de 1 a 50, preferencialmente de uma faixa de cerca de 1, 2 ou 3 a 30, mais preferencialmente de uma faixa de cerca de 1, 2, 3, 4, ou 5 a 25, ou uma faixa de cerca de 1, 2, 3, 4, ou 5 a 20, ou uma faixa de cerca de 1, 2, 3, 4, ou 5 a 15, ou uma faixa de cerca de 1, 2, 3, 4, ou 5 a 10, incluindo, por exemplo, uma faixa de cerca de 4 a 9, 4 a 10, 3 a 20, 4 a 20, 5 a 20, ou 10 a 20, ou uma faixa de cerca de 3 a 15, 4 a 15, 5 a 15, ou 10 a 15, ou uma faixa de cerca de 6 a 11 ou 7 a 10. Mais preferencialmente, n está em uma faixa de cerca de 1, 2, 3, 4, ou 5 a 10, mais preferencialmente em uma faixa de cerca de 1, 2, 3, ou 4 a 9, em uma faixa de cerca de 1, 2, 3, ou 4 a 8, ou em uma fai-

xa de cerca de 1, 2, ou 3 a 7.

[00469] Neste contexto, a divulgação do WO 2011/026641 é incorporada neste documento por referência. Cada um dos polímeros hidrofílicos P^1 e P^3 tipicamente exhibe pelo menos uma porção -SH, em que a pelo menos uma porção -SH é capaz de formar uma ligação dissulfeto quando da reação com componente P^2 ou com componente (AA) ou $(AA)_x$, se usadas como ligante entre P^1 e P^2 ou P^3 e P^2 como definido abaixo e opcionalmente com o componente adicional, por exemplo, L e/ou (AA) ou $(AA)_x$, por exemplo, se duas ou mais porções -SH estiverem contidas. As subfórmulas a seguir " P^1 -S-S- P^2 " e " P^2 -S-S- P^3 " dentro da fórmula genérica (CAT-II) acima (os parênteses são omitidos para melhor legibilidade), em que qualquer de S, P^1 e P^3 é como definido neste documento, tipicamente representam uma situação, em que uma porção -SH de polímeros hidrofílicos P^1 e P^3 foi condensada com uma porção -SH de componente P^2 de fórmula genérica (CAT-II) acima, em que ambos os enxofres destas porções -SH formam uma ligação dissulfeto -S-S- como definido neste documento na fórmula (CAT-II). Estas porções -SH são tipicamente providas por cada um dos polímeros hidrofílicos P^1 e P^3 , por exemplo, através de uma cisteína interna ou qualquer outro aminoácido (modificado) ou composto que transporta uma porção -SH. Por conseguinte, a subfórmula " P^1 -S-S- P^2 " e " P^2 -S-S- P^3 " pode também ser escrita como " P^1 -Cys-Cys- P^2 " e " P^2 -Cys-Cys- P^3 ", se a porção -SH for provida por uma cisteína, em que o termo Cys-Cys representa duas cisteínas acopladas através de uma ligação dissulfeto, não através de uma ligação peptídica. Neste caso, o termo "-S-S-" nesta fórmula pode também ser escrito como "-S-Cys", como "-Cys-S" ou como "-Cys-Cys-". Neste contexto, o termo "-Cys-Cys-" não representa uma ligação peptídica, mas uma ligação de duas cisteínas através de suas porções -SH para formar uma ligação dissulfeto. Por conseguinte, o termo "-Cys-Cys-" também pode ser entendido de for-

ma geral as "-(Cys-S)-(S-Cys)-", em que neste caso específico S indica o enxofre da porção -SH de cisteína. Do mesmo modo, os termos "-S-Cys" e "-Cys-S" indicam uma ligação dissulfeto entre uma porção contendo -SH e a cisteína, que pode também ser escrito como "-S-(S-Cys)" e "-(Cys-S)-S". Alternativamente, os polímeros hidrofílicos P¹ e P³ podem ser modificados com a porção -SH, preferencialmente através de uma reação química com um composto portando uma porção -SH, tal que cada um dos polímeros hidrofílicos P¹ e P³ transporta pelo menos uma tal porção -SH. Tal um composto portando uma porção -SH pode ser, por exemplo, uma cisteína (adicional) ou qualquer outro aminoácido (modificado), que transporta a porção -SH. Tal um composto pode também ser qualquer composto ou porção não amino, que contém ou permite introduzir uma porção -SH em polímeros hidrofílicos P¹ e P³ como definido neste documento. Tais compostos não amino podem ser acoplado aos polímeros hidrofílicos P¹ e P³ de fórmula (CAT-II) do veículo polimérico de acordo com a presente invenção através de reações químicas ou ligação de compostos, por exemplo, por ligação de um ácido 3-tiopropiônico ou tioimolano, por formação de amidas (por exemplo, ácidos carboxílicos, ácidos sulfônicos, aminas etc), por adição de Michael (por exemplo, porções maleinimida, carbonil α,β -insaturado etc), por química click (por exemplo, azidas ou alcinos), por metátese de alceno/alcino (por exemplo, alcenos ou alcinos), formação de zona hídrica ou imina (aldeídos ou cetonas, hidrazinas, hidroxilaminas, aminas), reações de complexação (avidina, biotina, proteína G) ou componentes que permitem reações de substituição do tipo S_N- (por exemplo, halogenoalcanos, tiois, álcoois, aminas, hidrazinas, hidrazidas, ésteres de ácido sulfônico, sais de oxifosfônio) ou outras porções químicas que podem ser utilizadas no acoplamento de componentes adicionais. Um derivado de PEG particularmente preferido neste contexto é alfa-Metóxi-ômega-mercaptopoli(etileno glicol).

Em cada caso, a porção SH-, por exemplo, de uma cisteína ou de qualquer aminoácido (modificado) ou composto adicional, pode estar presente nas extremidades terminais ou internamente em qualquer posição de polímeros hidrofílicos P¹ e P³. como definido neste documento, cada um dos polímeros hidrofílicos P¹ e P³ tipicamente exibe pelo menos uma porção -SH preferencialmente em uma extremidade terminal, mas pode também conter duas ou ainda mais porções -SH, que podem ser usadas para adicionalmente acoplar ainda mais componentes como definido neste documento, preferencialmente ainda mais peptídeos ou proteínas funcionais, por exemplo, um ligante, um componente aminoácido (AA) ou (AA)_x, anticorpos, peptídeos de penetração celular ou peptídeos intensificadores (por exemplo, TAT, KALA) etc.

Razão em peso e razão N/P

[00470] Em algumas modalidades da invenção, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA (ou o referido outro ácido nucleico) é associada com ou complexada com um composto (poli-)catiônico ou um veículo polimérico, opcionalmente em uma razão em peso selecionada de uma faixa de cerca de 6:1 (p/p) a cerca de 0,25:1 (p/p), mais preferencialmente de cerca de 5:1 (p/p) a cerca de 0,5:1 (p/p), ainda mais preferencialmente de cerca de 4:1 (p/p) a cerca de 1:1 (p/p) ou de cerca de 3:1 (p/p) a cerca de 1:1 (p/p), e mais preferencialmente uma razão de cerca de 3:1 (p/p) a cerca de 2:1 (p/p) de ácido nucleico para composto (poli-)catiônico e/ou veículo polimérico; ou opcionalmente em uma razão nitrogênio/fosfato (N/P) de ácido nucleico para composto (poli-)catiônico e/ou veículo polimérico na faixa de cerca de 0,1 a 10, preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,3 a 4 ou 0,3 a 1, e mais preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,5 a 1 ou 0,7 a 1, e ainda mais preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,3 a 0,9 ou 0,5 a 0,9. Mais preferencialmente, a razão N/P da pelo

menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para o um ou mais policações é na faixa de cerca de 0,1 a 10, incluindo uma faixa de cerca de 0,3 a 4, de cerca de 0,5 a 2, de cerca de 0,7 a 2 e de cerca de 0,7 a 1,5.

[00471] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção pode também ser associada com um veículo, agente de transfecção ou complexação para aumentar a eficiência de transfecção da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA. Neste contexto, é particularmente preferido que a composição da invenção (farmacêutica) compreenda a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA que é complexada pelo menos parcialmente com um composto (poli-)catiônico e/ou um veículo polimérico, preferencialmente proteínas ou peptídeos catiônicos. Neste contexto, a divulgação do WO 2010/037539 e WO 2012/113513 é incorporada neste documento por referência. "Parcialmente" significa que apenas uma parte da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA é complexada com um composto (poli-)catiônico e/ou veículo polimérico, enquanto o resto da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA está presente em forma não complexada ("livre").

[00472] Preferencialmente, a razão molar da molécula complexada de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA para a molécula de ácido nucleico artificial livre, preferencialmente RNA é selecionada a partir de uma razão molar de cerca de 0,001:1 a cerca de 1:0,001, incluindo uma razão de cerca de 1:1. Mais preferencialmente a razão da molécula de ácido nucleico artificial complexada, preferencialmente RNA para molécula de ácido nucleico artificial livre, preferencialmente RNA é selecionada a partir de uma faixa de cerca de 5:1 (p/p) a cerca de 1:10 (p/p), mais preferencialmente de uma faixa de cerca de 4:1 (p/p) a cerca de 1:8 (p/p), ainda mais preferencialmente de uma faixa

de cerca de 3:1 (p/p) a cerca de 1:5 (p/p) ou 1:3 (p/p), e mais preferencialmente a razão de molécula de ácido nucleico artificial complexada, preferencialmente RNA para molécula de ácido nucleico artificial livre, preferencialmente RNA é selecionada a partir de uma razão de cerca de 1:1 (p/p).

[00473] A molécula de ácido nucleico artificial complexada, preferencialmente RNA, da invenção é preferencialmente preparada de acordo com uma primeira etapa por complexação de uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA com um composto (poli-)catiônico e/ou com um veículo polimérico, preferencialmente como definido neste documento, em uma razão específica para formar um complexo estável. Neste contexto, é altamente preferível, que nenhum composto (poli-)catiônico ou veículo polimérico livre ou apenas a pequena insignificante quantidade da mesma permanece na fração da molécula de ácido nucleico artificial complexada, preferencialmente RNA após a complexação da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA. Por conseguinte, a razão da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA e o composto (poli-)catiônico e/ou o veículo polimérico na fração do RNA complexado é tipicamente selecionada em uma faixa de modo que a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA seja totalmente complexada e nenhum composto (poli-)catiônico ou veículo polimérico livre ou apenas uma pequena insignificante quantidade da mesma permaneça na referida fração.

[00474] Preferencialmente, a razão da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para o composto (poli-)catiônico e/ou o veículo polimérico, preferencialmente como definido neste documento, é selecionada a partir de uma faixa de cerca de 6:1 (p/p) a cerca de 0,25:1 (p/p), mais preferencialmente de cerca de 5:1 (p/p) a cerca de 0,5:1 (p/p), ainda mais preferencialmente de cerca de 4:1 (p/p) a cerca

de 1:1 (p/p) ou de cerca de 3:1 (p/p) a cerca de 1:1 (p/p), e mais preferencialmente uma razão de cerca de 3:1 (p/p) a cerca de 2:1 (p/p).

[00475] Alternativamente, a razão da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para o composto (poli-)catiônico e/ou o veículo polimérico pode também ser calculada com base na razão de nitrogênio/fosfato (razão N/P) do complexo inteiro. No contexto da presente invenção, uma razão N/P está preferencialmente na faixa de cerca de 0,1 a 10, preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,3 a 4 e mais preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,5 a 2 ou 0,7 a 2 em relação à razão da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para composto (poli-)catiônico e/ou veículo polimérico, preferencialmente como definido neste documento, no complexo, e mais preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,7 a 1,5, 0,5 a 1 ou 0,7 a 1, e ainda mais preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,3 a 0,9 ou 0,5 a 0,9, preferencialmente provido que o composto (poli-)catiônico no complexo é a proteína ou peptídeo (poli-)catiônico e/ou o veículo polimérico como definido acima.

[00476] Em outras modalidades, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, pode ser provida e usada na forma livre ou naked sem ser associada com nenhum outro veículo, agente de transfecção ou complexação.

Composição (Farmacêutica)

[00477] Em outro aspecto, a presente invenção provê uma composição compreendendo a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a invenção, e pelo menos um veículo e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável. A composição de acordo com a invenção é preferencialmente provida como uma composição farmacêutica ou como uma vacina.

[00478] A "vacina" é tipicamente entendida para ser um material profilático ou terapêutico provendo pelo menos um antígeno, preferen-

cialmente uma proteína ou peptídeo antigênico. "Provendo pelo menos um antígeno" significa, por exemplo, que a vacina compreende o antígeno ou que a vacina compreende a molécula que, por exemplo, codifica o antígeno.

[00479] A composição (farmacêutica) ou vacina de acordo com a invenção compreende pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, compreendendo pelo menos uma sequência de codificação codificando uma proteína ou peptídeo antigênico. A referida proteína ou peptídeo antigênico pode preferencialmente ser derivada de um antígeno de tumor, um antígeno bacteriano, viral, fúngico ou protozoário, um autoantígeno, um alérgeno, ou um antígeno alogênico. Sua expressão e apresentação para o sistema imune pode preferencialmente induzir uma resposta imune ao antígeno de tumor, ou ao antígeno bacteriano, viral, fúngico ou protozoário, ou pode induzir tolerância ao autoantígeno, alérgeno ou antígeno alogênico.

[00480] A composição (farmacêutica) ou vacinas da invenção preferencialmente compreende pelo menos uma, preferencialmente uma pluralidade de pelo menos duas moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, conforme descrito neste documento. A referida pluralidade de pelo menos duas moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, pode ser monocistrônico, bicistrônico ou multicistrônico conforme descrito neste documento.

[00481] Cada uma das moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, da composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode codificar pelo menos uma, ou uma pluralidade de pelo menos duas (idênticas ou diferentes) proteínas de fusão antigênicas como definido neste documento. Espécies de ácido nucleico artificial "diferentes" em uma composição farmacêutica podem codificar "diferentes" sequências de aminoácido derivadas de IRSTepm, "diferentes"

peptídeos sinal, "diferentes" epítomos auxiliares T, "diferentes" ligantes, ou preferencialmente "diferentes" peptídeos ou proteínas antigênicas"

[00482] Por conseguinte, em algumas modalidades da invenção, A composição (farmacêutica) ou vacina da invenção compreende uma pluralidade de pelo menos duas moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, conforme descrito neste documento, em que preferencialmente pelo menos duas da referida pluralidade de moléculas de ácido nucleico artificial codificam uma proteína ou peptídeo antigênico diferente, preferencialmente conforme descrito neste documento, ou fragmento, variante ou derivado dos mesmos.

[00483] A composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode ainda compreender pelo menos um excipiente, veículo, adjuvante ou ainda outro componente farmacêuticamente aceitável (por exemplo, agentes ativos adicionais, e semelhantes), conforme descrito neste documento.

Excipientes e veículos farmacêuticamente aceitáveis

[00484] Preferencialmente, a composição (farmacêutica) de acordo com a invenção compreende pelo menos um veículo e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável. O termo "farmacêuticamente aceitável" refere-se a um composto ou agente que é compatível com o um ou mais agente(s) ativo (s) (aqui: molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA) e não interfere com e/ou substancialmente reduz suas atividades farmacêuticas. Veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis preferencialmente têm pureza suficientemente alta e toxicidade suficientemente baixa para torná-los adequados para administração a um indivíduo a ser tratado.

Excipientes

[00485] Excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem exibem diferentes papéis funcionais e incluem, sem limitação, diluentes, cargas, agentes de volume, veículos, desintegrantes, ligantes, lubrifican-

tes, glidantes, revestimentos, solventes e co-solventes, agentes de tamponamento, conservantes, adjuvantes, antioxidantes, agentes umificantes, antes antiespumantes, agentes espessantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes e umectantes.

[00486] Para composições (farmacêuticas) na forma líquida, excipientes farmacêuticamente aceitáveis úteis em geral incluem solventes, diluentes ou veículos tais como (água livre de pirogênio), soluções salinas (isotônicas) tais soluções salinas tamponadas por fosfato ou citrato, óleos fixos, óleos vegetais, tais como, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de milho, etanol, poliols (por exemplo, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e semelhantes); lecitina; tensoativos; conservantes tais como álcool benzílico, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, e semelhantes; agentes isotônicos tais como açúcares, poliálcoois tais como manitol, sorbitol, ou cloreto de sódio; monoestearato de alumínio ou gelatina; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etilenodiaminotetracético (EDTA); tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado com ácidos ou bases, tais como ácido clorídrico ou hidróxido de sódio. Os tampões podem ser hipertônicos, isotônicos ou hipotônicos com referência ao meio de referência específica, isto é, o tampão pode ter um teor de sal maior, idêntico, ou inferior com referência ao meio de referência específica, em que preferencialmente tais concentrações dos sais acima mencionados podem ser usadas, que não levam a danos de células devido a osmose ou outros efeitos de concentração. Os meios de referência são por exemplo, líquidos ocorrendo em métodos "*in vivo*", tais como sangue, linfa, líquidos citosólicos, ou outros líquidos corporais, ou por exemplo, líquidos, que podem ser usados como meios de referência em métodos "*in vitro*", tais como

tampões ou líquidos comuns. Tais tampões ou líquidos comuns são conhecidos para um versado na técnica. A solução de Ringer com Lactato é particularmente preferida as uma base líquida.

[00487] Para composições (farmacêuticas) na forma (semi-)sólida, excipientes farmaceuticamente aceitáveis úteis incluem ligantes tais como celulose microcristalina, goma tragacanta ou gelatina; amido ou lactose; açúcares, tais como, por exemplo, lactose, glucose e sacarose; amidos, tais as, por exemplo, amido de milho ou amido de batata; celulose e seus derivados, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose, acetato de celulose; desintegrantes tais como ácido algínico; lubrificantes tais como estearato de magnésio; glidantes tais como ácido esteárico, estearato de magnésio; sulfato de cálcio, dióxido de silício coloidal e semelhantes; agentes adoçantes tais como sacarose ou sacarina; e/ou agentes aromatizantes tais como hortelã-pimenta, salicilato de metila, ou aroma de laranja.

Veículos

[00488] Veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados são tipicamente escolhidos com base na formulação da composição (farmacêutica).

[00489] Composições líquidas (farmacêuticas) administradas via injeção e em particular, via injeção i.v. devem ser estéreis e estáveis sob as condições de fabricação e armazenamento. Tais composições são tipicamente formuladas como soluções aquosas parenteralmente aceitáveis que são livres de pirogênio, têm pH adequado, são isotônicas e mantêm estabilidade do (s) ingrediente (s) ativo (s).

[00490] Particularmente veículos farmaceuticamente aceitáveis úteis para composições (farmacêuticas) líquidas de acordo com a invenção incluem água, tipicamente água livre de pirogênio; solução salina isotônica ou tamponada (aquosa), por exemplo, fosfato, citrato etc. soluções tamponadas. Particularmente para injeção das composições

(farmacêuticas) da invenção, água ou preferencialmente um tampão, mais preferencialmente um tampão aquoso, pode ser usado, contendo um sal de sódio, preferencialmente pelo menos 50 mM de um sal de sódio, um sal de cálcio, preferencialmente pelo menos 0,01 mM de um sal de cálcio, e opcionalmente um sal de potássio, preferencialmente pelo menos 3 mM de um sal de potássio.

[00491] De acordo com as modalidades preferidas, os sais de sódio, cálcio e, opcionalmente, potássio podem ocorrer na forma de seus halogenetos, por exemplo, cloretos, iodetos, ou brometos, na forma de seus hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, ou sulfatos etc. Sem ser limitado pelo mesmo, exemplos de sais de sódio incluem por exemplo, NaCl, NaI, NaBr, Na₂CO₃, NaHCO₃, Na₂SO₄, exemplos dos sais de potássio opcionais incluem por exemplo, KCl, KI, KBr, K₂CO₃, KHCO₃, K₂SO₄, e exemplos de sais de cálcio incluem por exemplo, CaCl₂, CaI₂, CaBr₂, CaCO₃, CaSO₄, Ca(OH)₂. Além disso, ânions orgânicos dos cátions acima mencionados podem estar contidos no tampão.

[00492] De acordo com mais modalidades preferidas, o tampão adequado para fins de injeção como definido acima, pode conter sais selecionados a partir de cloreto de sódio (NaCl), cloreto de cálcio (CaCl₂) e opcionalmente cloreto de potássio (KCl), em que ainda ânions podem estar presentes além dos cloretos. CaCl₂ pode também ser substituído por outro sal como KCl. Tipicamente, os sais no tampão de injeção estão presentes em uma concentração de pelo menos 50 mM cloreto de sódio (NaCl), pelo menos 3 mM cloreto de potássio (KCl) e pelo menos 0,01 mM cloreto de cálcio (CaCl₂). O tampão de injeção pode ser hipertônico, isotônico ou hipotônico com referência ao meio de referência específico, isto é, o tampão pode ter um teor de sal mais alto, idêntico ou mais baixo com referência ao meio de referência específico, em que preferencialmente tais concentrações dos sais

acima mencionados podem ser usadas, que não levam a danos de células devido à osmose ou outros efeitos de concentração. Os meios de referência são por exemplo, em métodos "*in vivo*" ocorrendo líquidos tais como sangue, linfa, líquidos citosólicos ou outros líquidos corporais, ou por exemplo, líquidos, que podem ser usados como meio de referência em métodos "*in vitro*", tais como tampões ou líquidos comuns. Tais tampões ou líquidos comuns são conhecidos a um versado na técnica. A solução de Ringer com Lactato é particularmente preferida como uma base líquida.

Complexação

[00493] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, da invenção, e/ou opcionalmente qualquer outro ácido nucleico, formando parte da composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode ser provida na forma "complexada" ou "naked" conforme descrito em outro lugar neste documento, ou uma mistura da mesma.

[00494] De acordo com modalidades preferidas, a (s) molécula(s) de ácido nucleico artificial (is), preferencialmente RNA(s), da composição (farmacêutica) ou vacina da invenção, ou qualquer outro ácido nucleico divulgado neste documento, é/são complexada com um ou mais compostos catiônicos ou policatiônicos, preferencialmente com polímeros catiônicos ou policatiônicos, peptídeos ou proteínas catiônicos ou policatiônicos, por exemplo, protamina, polissacarídeos catiônicos ou policatiônicos e/ou lipídios catiônicos ou policatiônicos.

[00495] Meios e métodos para prover moléculas "complexada" de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, são descritos na seção intitulada "Complexação" e são igualmente aplicáveis à composição (ões) (farmacêutica (s)) e vacinas da invenção, *mutatis mutandis*. Especificamente, a molécula de ácido nucleico artificial(s), preferencialmente RNA(s), e/ou opcionalmente qualquer outro ácido nucleico, formando parte da composição (farmacêutica) ou vacina da invenção

pode ser complexada com lipídios, composto (poli-)catiônicos e veículos, preferencialmente selecionada a partir de (poli-)aminoácidos catiônicos, peptídeos e proteínas, (poli-)catiônico polissacarídeos, (poli-)lipídio catiônicos, polímeros (poli-)catiônicos, ou veículos poliméricos conforme descrito acima.

[00496] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial(s), preferencialmente RNA(s), e/ou opcionalmente qualquer outro ácido nucleico, formando parte da composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode ser complexada com um veículo polimérico formado por componentes catiônicos reticulados por dissulfeto, preferencialmente peptídeos catiônicos reticulados por dissulfeto, preferencialmente compreendendo peptídeos de acordo com a fórmula (CAT-I), (CAT-Ia) e/ou (CAT-Ib) e/ou um composto de acordo com a fórmula (Cat-II) $(L-P^1-S-[S-P^2-S]_n-S-P^3-L)$ conforme descrito acima.

Formulação

[00497] De forma geral, composições (farmacêuticas) para administração tópica podem ser formuladas como cremes, pomadas, géis, pastas ou pós. Composições (farmacêuticas) para administração oral podem ser formuladas como comprimidos, cápsulas, líquidos, pós ou em um formato de liberação sustentada. No entanto, de acordo com modalidades preferidas, a composição da invenção (farmacêutica) é administrada de forma parenteral, em particular, via injeção intradérmica ou intramuscular, e é por conseguinte formulada na forma líquida ou liofilizada para administração parenteral como discutido a qualquer lugar neste documento. Formulações parenterais são tipicamente armazenadas em frascos, bolsas IV, ampolas, cartuchos, ou seringas pré-cheias e podem ser administradas como injeções, inalantes, ou aerossóis, com injeções sendo preferidas.

Formulações liofilizadas

[00498] Nas modalidades preferidas adicionais, a composição (far-

macêutica) ou vacina é provida na forma liofilizada. Preferencialmente, a composição liofilizada (farmacêutica) ou vacina é reconstituída em um tampão adequado, vantajosamente com base em um veículo aquoso, antes da administração, por exemplo, solução de Ringer com Lactato, que é preferida, solução de Ringer, uma solução tampão fosfato. Em algumas modalidades, a composição (farmacêutica) de acordo com a invenção contém pelo menos duas, três, quatro, cinco, seis ou mais moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, que são providas separadamente na forma liofilizada (opcionalmente junto com pelo menos um aditivo adicional) e que são preferencialmente reconstituídas separadamente em um tampão adequado (tais como solução de Ringer com Lactato) antes do seu uso de modo a permitir a administração individual de cada uma da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs.

Formulações líquidas

[00499] Em modalidades preferidas adicionais, uma composição (farmacêutica) é provida na forma de a saline ou a formulação de base lipídica. Formulação de base lipídicas pode compreender lipossomas, lipoplexos, nanolipossomas e nanopartículas de lipídio que são descritas acima na seção intitulada "Complexação".

Adjuvantes

[00500] De acordo com outras modalidades, a composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode ainda compreender pelo menos um adjuvante.

[00501] Um "adjuvante" ou "componente adjuvante" no sentido mais amplo é tipicamente um agente farmacológico e/ou imunológico que pode modificar, por exemplo, intensificar, o efeito de outros agentes ativos, por exemplo, agentes terapêuticos ou vacinas. Neste contexto, um "adjuvante" pode ser considerado qualquer composto, que seja adequado para administração e liberação de suporte da composição

de acordo com a invenção. Especificamente, um adjuvante pode preferencialmente melhorar as propriedades imunoestimuladoras da composição (farmacêutica) ou vacina para que é adicionada. Além disso, tais adjuvantes podem, sem estar ligado ao mesmo, iniciar ou aumentar uma resposta imune do sistema imune inato, isto é, a non-resposta imune não específica.

[00502] "Adjuvantes" tipicamente não induzem uma resposta imune adaptável. Na medida em que, "adjuvantes" não qualificam como antígenos. Em outras palavras, quando administrada, a composição (farmacêutica) ou vacina da invenção tipicamente inicia uma resposta imune adaptável devido a um peptídeo ou proteína antigênico, que é codificado por pelo menos uma sequência de codificação da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, contida em uma referida composição (farmacêutica) ou vacina. Adicionalmente, um adjuvante presente na composição (farmacêutica) ou vacina pode gerar uma resposta imune inata (solidária).

[00503] Adjuvantes adequados podem ser selecionados a partir de qualquer adjuvante conhecido para uma pessoa versada na técnica e adequado para o presente caso, isto é, suportando a indução de uma resposta imune em um mamífero, e inclui, sem limitação, TDM, MDP, muramil dipeptídeo, Pluronic, solução de alúmen, hidróxido de alumínio, ADJUMER™ (polifosfazeno); gel de fosfato de alumínio; glucanos de algas; algamulina; gel de hidróxido de alumínio (alúmen); gel de hidróxido de alumínio altamente adsorvente de proteínas; gel de hidróxido de alumínio de baixa viscosidade; AF ou SPT (emulsão de esquallano (5%), Tween 80 (0,2 %), Pluronic L121 (1,25 %), solução salina tamponada por fosfato, pH 7,4); AVRIDINE™ (propanodiamina); BAY R1005™ ((hidroacetato de N-(2-desóxi-2-L-leucilamino-b-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanoil-amida); CALCITRIOL™ (1-alfa,25-di-hidroxi-vitamina D3); gel de fosfato de cálcio; CAP™ (nano-

partículas de fosfato de cálcio); holotoxina da cólera, proteína de fusão do fragmento cólera-toxin-A1-proteína-A-D, subunidade B da toxina da cólera; CRL 1005 (copolímero em P1205); lipossomas contendo citocina; DDA (brometo de dimetildiocetadecilamônio); DHEA (dehidroepian-drosterona); DMPC (dimiristoilfosfatidilcolina); DMPG (dimiristoilfosfatidilglicerol); complexo DOC / alúmen (sal de sódio do ácido desoxicólico); adjuvante completo de Freun; adjuvante incompleto de Freun; gama inulin; adjuvante Gerbu (mistura de: i) N-acetilglucosaminil-(P1-4)-N-acetilmuramil-L-alanil-D-glutamina (GMDP), ii) cloreto de dimetildiocetadecilamônio (DDA), iii) complexo de sal de zinco-L-prolina (ZnPro-8); GM-CSF; GMDP (N-acetilglucosaminil-(b1-4)-N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutamina); imiquimod (1-(2-metipropil)-1H-imidazo [4,5-c]quinolina-4-amina); ImmTher™ (dipalmitato N-acetilglucosaminil-N-acetilmuramil-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-glicerol); DRVs (imunolipossomas preparados a partir de vesículas de desidratação-reidratação); interferon-gama; interleucina-1beta; interleucina-2; interleucina-7; interleucina-12; ISCOMS™; ISCOPREP 7.0.3.™; lipossomas; LOXORIBINE™ (7-alil-8-oxoguanosina); adjuvante LT oral (E. coli enterotoxina-proteína lábil); microesferas e micropartículas de qualquer composição; MF59™; (emulsão esqualeno-água); MONTANIDE ISA 51™ (adjuvante purificado incompleto de Freund); MONTANIDE ISA 720™ (adjuvante de óleo metabolizável); MPL™ (3-Q-desacil-4"-monofosforil lipídio A); lipossomas MTP-PE e MTP-PE ((N-acetil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-(hidroxifosforilóxi))-etilamida, sal monossódico); MURAMETIDE™ (Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH3); MURAPALMITINE™ e D-MURAPALMITINE™ (Nac-Mur-L-Thr-D-isoGln-sn-gliceroldipalmitoil); NAGO (neuraminidase-galactose oxidase); nanoesferas ou nanopartículas de qualquer composição; NISVs (vesículas de tensoativo não iônico); PLEURAN™ (β-glucan); PLGA, PGA e PLA (homo- e copolímeros de ácido láctico e ácido glicólico; microesfe-

ras/nanoesferas); PLURONIC L121™; PMMA (polimetilmetacrilato); PODDS™ (microesferas proteinóides); derivados de carbamato de polietileno; poli-rA: poli-rU (complexo de ácido poliadenílico-ácido poliuridílico); polysorbate 80 (Tween 80); proteína cóclea (Avanti Polar Lipídios, Inc., Alabaster, AL); STIMULON™ (QS-21); Quil-A (Quil-A saponin); S-28463 (4-amino-otec-dimetil-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5c]quinolina-1-etanol); SAF-1™ ("Formulação de adjuvante Syntex"); proteolipossomos Sendai e matrizes de lipídio contendo Sendai; Span-85 (trioleato de sorbitano); Specol (emulsão de Marcol 52, Span 85 e Tween 85); esqualeno ou Robane® (2,6,10,15,19,23-hexametiltetracosano e 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexano); esteariltirosina (cloridrato de octadeciltirosina); Theramid® (N-acetilglucosaminil-N-acetilmuramil-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-dipalmitoxipropilamida); Theronil-MDP (Termurtide™ ou [thr 1]-MDP; N-acetilmuramil-L-treonil-D-isoglutamina); partículas Ty (Ty-VLPs ou partículas semelhante a vírus); lipossomas Walter-Reed (lipossomas contendo lipídio A adsorvidos em hidróxido de alumínio), e lipopeptídeos, incluindo Pam3Cys, em particular, sais de alumínio, tais como Adju-phos, Alhidrogel, Rehydregel; emulsões, incluindo CFA, SAF, IFA, MF59, Provax, TiterMax, Montanida, Vaxfectina; copolímeros, incluindo Optivax (CRL1005), L121, Poloaxmer4010) etc.; lipossomas, incluindo Stealth, cóclea, incluindo BIORAL; adjuvantes derivados de plantas, incluindo QS21, Quil A, Iscomatrix, ISCOM; adjuvantes adequado para coestimulação incluindo Tomatina, biopolímeros, incluindo PLG, PMM, Inulina; adjuvantes derivados de micróbios, incluindo Romurtida, DETOX, MPL, CWS, Manose, CpG sequência de ácido nucleicos, CpG7909, ligandos de TLR 1-10 humana, ligandos de TLR 1-13 de murino, ISS-1018, IC31, Imidazoquinolinas, Ampligen, Ribi529, IMOxine, IRIVs, VLPs, toxina da cólera, toxina lábil ao calor, Pam3Cys, Flagelina, âncora GPI, LNFPIII/Lewis X, peptídeos antimicrobiais, UC-1V150, prote-

ina de fusão RSV, cdiGMP; e adjuvantes adequados como antagonistas incluindo neuropeptídeo CGRP.

[00504] Adjuvantes adequados podem também ser selecionados de compostos (poli-)catiônicos conforme descrito neste documento como agentes de complexação (conforme seção "complexação" dirigida), em particular, os peptídeos ou proteínas (poli-)catiônicos, polissacarídeos (poli-)catiônicos, lipídios (poli-)catiônicos, ou veículos poliméricos descritos neste documento. A associação ou complexação da molécula de ácido nucleico artificial da composição (farmacêutica) ou vacina com compostos (poli-)catiônicos, como definido, pode preferencialmente prover propriedades adjuvantes e conferir um efeito estabilizante.

[00505] A razão da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para o composto (poli-)catiônico no componente adjuvante pode ser calculado com base na razão de nitrogênio/fosfato (razão N/P) do complexo inteiro, isto é, a razão de átomos positivamente carregados (nitrogênio) do composto (poli-)catiônico para os átomos de fosfato negativamente carregados da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA.

[00506] Abaixo, ao se referir a "RNA", será compreendido que a respectiva descrição é aplicável também a outras moléculas de ácido nucleico artificial, *mutatis mutandis*.

[00507] Por exemplo, 1µg de RNA pode conter cerca de 3 nmoles de resíduos de fosfato, desde que o referido RNA apresente uma distribuição estatística de bases. Adicionalmente, 1µg de peptídeo tipicamente contém cerca de x nmol de resíduos de nitrogênio, dependendo do peso molecular e do número de aminoácidos básicos. Quando exemplificativamente calculado para (Arg)₉ (peso molecular 1424g/mol, 9 átomos de nitrogênio), 1µg (Arg)₉ contém cerca de 700pmol (Arg)₉ e, assim, 700 x 9=6300pmoles de aminoácidos básicos = 6,3nmoles de

átomos de nitrogênio. Para uma razão de massa de cerca de 1:1 RNA/(Arg)₉, uma razão N/P de cerca de 2 pode ser calculada. Quando exemplificativamente calculado para protamina (peso molecular de cerca de 4250g/mol, 21 átomos de nitrogênio, quando protamina de salmão é usada) com uma razão de massa de cerca de 2:1 com 2μg de RNA, 6nmoles de fosfato devem ser calculados para o RNA; 1μg de protamina contém cerca de 235pmoles de moléculas de protamina e, assim, 235 x 21 = 4935pmoles de átomos de nitrogênio básicos = 4,9nmoles de átomos de nitrogênio. Para uma razão de massa de cerca de 2:1 RNA/protamina, uma razão N/P de cerca de 0,81 pode ser calculada. Para uma razão de massa de cerca de 8:1 RNA/protamina, uma razão N/P de cerca de 0,2 pode ser calculada. No contexto da presente invenção, uma razão N/P é preferencialmente na faixa de cerca de 0,1-10, preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,3-4 e mais preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,5-2 ou 0,7-2 em relação à razão de RNA:peptídeo no complexo e mais preferencialmente na faixa de cerca de 0,7-1,5.

[00508] A composição (farmacêutica) ou vacina da presente invenção pode ser obtida em duas etapas separadas a fim de obter ambos de um efeito imunoestimulador eficiente e tradução eficiente da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, contida na referida composição (farmacêutica) ou vacina.

[00509] Em uma primeira etapa, um RNA é complexado com um composto (poli-)catiônico em uma razão específica para formar um complexo estável ("RNA complexado"). Neste contexto, é importante que nenhum composto (poli-)catiônico livre ou apenas uma quantidade muito pequena permaneça na fração do RNA complexado. Por conseguinte, a razão do RNA e do composto (poli-)catiônico é tipicamente selecionada em uma faixa que o RNA é totalmente complexado e nenhum composto (poli-)catiônico livre ou apenas uma quantidade muito

pequena permanença na composição. Preferencialmente, a razão do RNA para o composto (poli-)catiônico é selecionada de uma faixa de cerca de 6:1 (p/p) a cerca de 0,25:1 (p/p), mais preferencialmente de cerca de 5:1 (p/p) a cerca de 0,5:1 (p/p), ainda mais preferencialmente de cerca de 4:1 (p/p) a cerca de 1:1 (p/p) ou de cerca de 3:1 (p/p) a cerca de 1:1 (p/p), e mais preferencialmente uma razão de cerca de 3:1 (p/p) a cerca de 2:1 (p/p).

[00510] Em uma segunda etapa, um RNA é adicionado ao RNA complexado a fim de obter a composição (farmacêutica) ou vacina da invenção. Ali, o referido RNA adicionado está presente como RNA livre, preferencialmente como mRNA livre, que não é complexado por outros compostos. Antes da adição, o RNA livre não é complexado e preferencialmente não sofrerá nenhuma reação de complexação detectável ou significativa quando da adição ao RNA complexado. Isso é devido à forte ligação do composto (poli-)catiônico com o RNA complexado. Em outras palavras, quando o RNA livre é adicionado ao RNA complexado, preferencialmente nenhum composto (poli-)catiônico livre ou substancialmente livre está presente, o que poderia formar um complexo com o referido RNA livre. Por conseguinte, o RNA livre da composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode eficientemente ser transcrito *in vivo*.

[00511] Pode ser preferido que o RNA livre possa ser idêntico ou diferente do RNA complexado, dependendo dos requisitos específicos de terapia. Ainda mais preferencialmente, o RNA livre, que está contido na combinação, composição (farmacêutica) ou vacina da invenção, é idêntico ao RNA complexado, em outras palavras, a combinação, composição (farmacêutica) ou vacina compreende um RNA de outra forma idêntico em ambas as formas livre e complexada.

[00512] Em modalidades particularmente preferidas, a composição (farmacêutica) ou vacina da invenção assim compreende o RNA como

definido neste documento, em que o referido RNA está presente na referida composição (farmacêutica) ou vacina parcialmente como RNA livre e parcialmente como RNA complexado. Preferencialmente, o RNA como definido neste documento, preferencialmente um mRNA, é complexado conforme descrito acima e o mesmo (m)RNA é, então, adicionado na forma de RNA livre, em que preferencialmente o composto, que é usado para complexar o RNA de codificação de epítipo não está presente em forma livre na composição no momento da adição do RNA livre.

[00513] A razão do RNA complexado e do RNA livre pode ser selecionada dependendo dos requisitos específicos de uma determinada terapia. Tipicamente, a razão do RNA complexado e do RNA livre é selecionada tal que uma estimulação significativa do sistema imune inato seja desencadeada devido à presença do RNA complexado. Em paralelo, a razão é selecionada tal que uma quantidade significativa do RNA livre possa ser provida *in vivo* levando a uma concentração e tradução eficiente da proteína de fusão antigênica expressa *in vivo*. Preferencialmente, a razão do RNA complexado para RNA livre na composição (farmacêutica) ou vacina da invenção é selecionada de uma faixa de cerca de 5:1 (p/p) a cerca de 1:10 (p/p), mais preferencialmente de uma faixa de cerca de 4:1 (p/p) a cerca de 1:8 (p/p), ainda mais preferencialmente de uma faixa de cerca de 3:1 (p/p) a cerca de 1:5 (p/p) ou 1:3 (p/p), e mais preferencialmente cerca de 1:1 (p/p).

[00514] Adicionalmente ou alternativamente, a razão do RNA complexado e do RNA livre pode ser calculada com base na razão de nitrogênio/fosfato (razão N/P) do complexo de RNA inteiro. No contexto da presente invenção, uma razão N/P é preferencialmente na faixa de cerca de 0,1-10, preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,3-4 e mais preferencialmente em uma faixa de cerca de 0,5-2 ou 0,7-2 em relação à razão de RNA:peptídeo no complexo, e mais preferencial-

mente na faixa de cerca de 0,7-1,5.

[00515] Adicionalmente ou alternativamente, a razão do RNA complexado e do RNA livre pode também ser selecionada com base na razão molar de ambos os RNAs entre si. Tipicamente, a razão molar do RNA complexado para o RNA livre pode ser selecionada tal que a razão molar satisfaça as definições de N/P e/ou (p/p) acima. Mais preferencialmente, a razão molar do RNA complexado para o RNA livre pode ser selecionada, por exemplo, de uma razão molar de cerca de 0,001:1, 0,01:1, 0,1:1, 0,2:1, 0,3:1, 0,4:1, 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1, 1:0,9, 1:0,8, 1:0,7, 1:0,6, 1:0,5, 1:0,4, 1:0,3, 1:0,2, 1:0,1, 1:0,01, 1:0,001 etc. ou de qualquer faixa formada por quaisquer dois dos valores acima, por exemplo, uma faixa selecionada de cerca de 0,001:1 a 1:0,001, incluindo uma faixa de cerca de 0,01:1 a 1:0,001, 0,1:1 a 1:0,001, 0,2:1 a 1:0,001, 0,3:1 a 1:0,001, 0,4:1 a 1:0,001, 0,5:1 a 1:0,001, 0,6:1 a 1:0,001, 0,7:1 a 1:0,001, 0,8:1 a 1:0,001, 0,9:1 a 1:0,001, 1:1 a 1:0,001, 1:0,9 a 1:0,001, 1:0,8 a 1:0,001, 1:0,7 a 1:0,001, 1:0,6 a 1:0,001, 1:0,5 a 1:0,001, 1:0,4 a 1:0,001, 1:0,3 a 1:0,001, 1:0,2 a 1:0,001, 1:0,1 a 1:0,001, 1:0,01 a 1:0,001, ou uma faixa de cerca de 0,01:1 a 1:0,01, 0,1:1 a 1:0,01, 0,2:1 a 1:0,01, 0,3:1 a 1:0,01, 0,4:1 a 1:0,01, 0,5:1 a 1:0,01, 0,6:1 a 1:0,01, 0,7:1 a 1:0,01, 0,8:1 a 1:0,01, 0,9:1 a 1:0,01, 1:1 a 1:0,01, 1:0,9 a 1:0,01, 1:0,8 a 1:0,01, 1:0,7 a 1:0,01, 1:0,6 a 1:0,01, 1:0,5 a 1:0,01, 1:0,4 a 1:0,01, 1:0,3 a 1:0,01, 1:0,2 a 1:0,01, 1:0,1 a 1:0,01, 1:0,01 a 1:0,01, ou incluindo uma faixa de cerca de 0,001:1 a 1:0,01, 0,001:1 a 1:0,1, 0,001:1 a 1:0,2, 0,001:1 a 1:0,3, 0,001:1 a 1:0,4, 0,001:1 a 1:0,5, 0,001:1 a 1:0,6, 0,001:1 a 1:0,7, 0,001:1 a 1:0,8, 0,001:1 a 1:0,9, 0,001:1 a 1:1, 0,001 a 0,9:1, 0,001 a 0,8:1, 0,001 a 0,7:1, 0,001 a 0,6:1, 0,001 a 0,5:1, 0,001 a 0,4:1, 0,001 a 0,3:1, 0,001 a 0,2:1, 0,001 a 0,1:1, ou uma faixa de cerca de 0,01:1 a 1:0,01, 0,01:1 a 1:0,1, 0,01:1 a 1:0,2, 0,01:1 a 1:0,3, 0,01:1 a 1:0,4, 0,01:1 a 1:0,5, 0,01:1 a 1:0,6, 0,01:1 a 1:0,7, 0,01:1 a

1:0,8, 0,01:1 a 1:0,9, 0,01:1 a 1:1, 0,001 a 0,9:1, 0,001 a 0,8:1, 0,001 a 0,7:1, 0,001 a 0,6:1, 0,001 a 0,5:1, 0,001 a 0,4:1, 0,001 a 0,3:1, 0,001 a 0,2:1, 0,001 a 0,1:1 etc.

[00516] Ainda mais preferencialmente, a razão molar do RNA complexado para o RNA livre pode ser selecionada, por exemplo, de uma faixa de cerca de 0,01:1 a 1:0,01. mais preferencialmente, a razão molar do RNA complexado para o RNA livre pode ser selecionada, por exemplo, de uma razão molar de cerca de 1:1. Qualquer uma das definições acima com relação à razão N/P e/ou (p/p) pode também se aplicar.

[00517] De acordo com modalidades preferidas, a composição (farmacêutica) ou vacina compreende outro ácido nucleico, preferencialmente como um adjuvante.

[00518] Por conseguinte, a composição (farmacêutica) ou vacina da invenção ainda compreende um ácido nucleico não codificante, preferencialmente RNA, selecionado do grupo que consiste em RNA de pequena interferência (siRNA), RNA antissenso (asRNA), RNA circular (circRNA), ribozimas, aptâmeros, riboswitches, RNA imunoestimulante (isRNA), RNA de transferência (tRNA), RNA ribossômico (rRNA), RNA nuclear pequeno (snRNA), RNA nucleolar pequeno (snoRNA), microRNA (miRNA), e RNA de interação com Piwi (piRNA).

[00519] No contexto da presente invenção, ácidos nucleicos não codificantes, preferencialmente RNAs, de particular interesse incluem ácidos nucleicos "imunoestimuladores" ou "is", preferencialmente RNAs. Ácidos nucleicos "imunoestimuladores" ou "is" ou RNAs são tipicamente empregados como adjuvantes na composição (farmacêutica) ou vacina de acordo com a invenção.

[00520] De acordo com uma modalidade particularmente preferida, the adjuvant ácido nucleico compreende a ácido nucleico da seguinte Fórmula (IS-I) ou (IS-II):

$$G_l X_m G_n \quad (IS-I)$$

em que:

G é um nucleotídeo compreendendo guanina, uracil ou um análogo de guanina ou uracil;

X é um nucleotídeo compreendendo guanina, uracil, adenina, timina, citosina ou um análogo da mesma;

l é um número inteiro de 1 a 40,

em que

quando $l = 1$ G é um nucleotídeo compreendendo guanina ou um análogo da mesma,

quando $l > 1$ pelo menos 50% dos nucleotídeos compreendem guanina ou um análogo da mesma;

m é um número inteiro e é pelo menos 3;

em que

quando $m = 3$, X é um nucleotídeo compreendendo uracil ou um análogo do mesmo,

quando $m > 3$, pelo menos 3 nucleotídeos sucessivos compreendendo uracils ou análogos de uracil ocorrem;

n é um número inteiro de 1 a 40,

em que

quando $n = 1$, G é um nucleotídeo compreendendo guanina ou um análogo da mesma,

quando $n > 1$, pelo menos 50% dos nucleotídeos compreendem guanina ou um análogo da mesma;

$$C_l X_m C_n \quad (IS-II)$$

em que:

C é um nucleotídeo compreendendo citosina, uracil ou um análogo de citosina ou uracil;

X é um nucleotídeo compreendendo guanina, uracil, adenina, timina, citosina ou um análogo da mesma;

l é um número inteiro de 1 a 40,

em que

quando $l = 1$, C é um nucleotídeo compreendendo citosina ou um análogo da mesma,

quando $l > 1$, pelo menos 50% dos nucleotídeos compreendem citosina ou um análogo da mesma;

m é um número inteiro e é pelo menos 3;

em que

quando $m = 3$, X compreende uracil ou um análogo da mesma,

quando $m > 3$, pelo menos 3 nucleotídeos sucessivos compreendem uracils ou análogos de uracil ocorrem;

n é um número inteiro de 1 a 40,

em que

quando $n = 1$, C é um nucleotídeo compreendendo citosina ou um análogo da mesma,

quando $n > 1$, pelo menos 50% dos nucleotídeos compreendem citosina ou um análogo da mesma.

[00521] Os ácidos nucleicos de fórmula (IS-I) ou (IS-II), que podem ser usados como isRNA podem ser moléculas de ácido nucleico relativamente curtas com um comprimento típico de aproximadamente de 5 a 100 (mas pode também ser mais longo do que 100 nucleotídeos para modalidades específicas, por exemplo, até 200 nucleotídeos), de 5 a 90 ou de 5 a 80 nucleotídeos, preferencialmente um comprimento de aproximadamente de 5 a 70, mais preferencialmente um comprimento de aproximadamente de 8 a 60 e mais preferencialmente um comprimento de aproximadamente de 15 a 60 nucleotídeos, mais preferencialmente de 20 a 60, mais preferencialmente de 30 a 60 nucleotídeos. Se o isRNA tiver um comprimento máximo de, por exemplo, 100 nucleotídeos, m tipicamente será ≤ 98 .

[00522] O número de nucleotídeos "G" no ácido nucleico de (IS-I) é determinado por I ou n. I e n, independentemente um do outro, são, cada um, um número inteiro de 1 a 40, em que quando I ou n = 1 G é um nucleotídeo compreendendo guanina ou um análogo da mesma, e quando I ou n > 1 pelo menos 50% dos nucleotídeos compreendem guanina, ou um análogo da mesma.

[00523] Por exemplo, sem implicar qualquer limitação, quando I ou n = 4, GI ou Gn pode ser, por exemplo, GUGU, GGUU, UGUG, UUGG, GUUG, GGGU, GGUG, GUGG, UGGG ou GGGG etc.; quando I ou n = 5, GI ou Gn pode ser, por exemplo, GGGUU, GGUGU, GUGGU, UGGGU, UGGUG, UGUGG, UUGGG, GUGUG, GGGGU, GGGUG, GGUGG, GUGGG, UGGGG ou GGGGG etc.; etc.

[00524] Um nucleotídeo adjacente a X_m no ácido nucleico de fórmula (IS-I) preferencialmente não compreende uracil.

[00525] Da mesma forma, o número de nucleotídeos "C" no ácido nucleico de fórmula (IS-II) é determinado por I ou n. I e n, independentemente um do outro, são, cada um, um número inteiro de 1 a 40, em que quando I ou n = 1 C é um nucleotídeo compreendendo citosina ou um análogo da mesma, e quando I ou n > 1, pelo menos 50% dos nucleotídeos compreendem citosina ou um análogo da mesma.

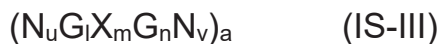
[00526] Por exemplo, sem implicar qualquer limitação, quando I ou n = 4, CI ou Cn pode ser, por exemplo, CUCU, CCUU, UCUC, UUCC, CUUC, CCCU, CCUC, CUCC, UCCC ou CCCC etc.; quando I ou n = 5, CI ou Cn pode ser, por exemplo, CCCUU, CCUCU, CUCCU, UCCCU, UCCUC, UCUCU, UUUCC, CUCUC, CCCC, CCCUC, CCUCC, CUCCC, UCCCC, ou CCCCC etc.

[00527] Um nucleotídeo adjacente a X_m no ácido nucleico de fórmula (IS-II) preferencialmente não compreende uracil. Preferencialmente, para a fórmula (IS-I), quando I ou n > 1, pelo menos 60%, 70%, 80%, 90% ou ainda 100% dos nucleotídeos compreendem guanina ou um

análogo da mesma, como definido acima.

[00528] Os nucleotídeos remanescentes para 100% (quando nucleotídeos compreendendo guanina constituem menos do que 100% dos nucleotídeos) nas sequências de flanqueamento G1 e/ou Gn são uridina ou um análogo da mesma, como definido acima. Ainda preferencialmente, l e n, independentemente um do outro, são, cada um, um número inteiro de 2 a 30, mais preferencialmente um número inteiro de 2 a 20 e ainda mais preferencialmente um número inteiro de 2 a 15. O limite inferior de l ou n pode variar se necessário e é pelo menos 1, preferencialmente pelo menos 2, mais preferencialmente pelo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. Esta definição se aplica correspondentemente à fórmula (IS-II).

[00529] De acordo com outra modalidade preferida, o isRNA conforme descrito neste documento consiste em ou compreende a ácido nucleico de fórmula (IS-III) ou (IS-IV):



em que:

G é um nucleotídeo compreendendo guanina, uracil ou um análogo de guanina ou uracil, preferencialmente compreendendo guanina ou um análogo da mesma;

X é um nucleotídeo compreendendo guanina, uracil, adenina, timina, citosina, ou um análogo da mesma, preferencialmente compreendendo uracil ou um análogo da mesma;

N é uma sequência de ácido nucleico tendo um comprimento de cerca de 4 a 50, preferencialmente de cerca de 4 a 40, mais preferencialmente de cerca de 4 a 30 ou 4 a 20 ácidos nucleicos, cada N sendo independentemente selecionado de um nucleotídeo compreendendo guanina, uracil, adenina, timina, citosina ou um análogo da mesma;

a é um número inteiro de 1 a 20, preferencialmente de 1 a

15, mais preferencialmente de 1 a 10;

l é um número inteiro de 1 a 40,

em que quando $l = 1$, G é um nucleotídeo compreendendo guanina ou um análogo da mesma,

quando $l > 1$, pelo menos 50% desses nucleotídeos compreendem guanina ou um análogo da mesma;

m é um número inteiro e é pelo menos 3;

em que quando $m = 3$, X é um nucleotídeo compreendendo uracil ou um análogo da mesma, e

quando $m > 3$, pelo menos 3 nucleotídeos sucessivos compreendendo uracils ou análogos de uracil ocorrem;

n é um número inteiro de 1 a 40,

em que quando $n = 1$, G é um nucleotídeo compreendendo guanina ou um análogo da mesma,

quando $n > 1$, pelo menos 50% desses nucleotídeos compreendem guanina ou um análogo da mesma;

u, v podem ser, independentemente um do outro, um número inteiro de 0 a 50,

preferencialmente em que quando $u = 0$, $v \geq 1$, ou quando $v = 0$, $u \geq 1$;

em que a molécula de ácido nucleico de (IS-III) tem um comprimento de pelo menos 50 nucleotídeos, preferencialmente pelo menos 100 nucleotídeos, mais preferencialmente pelo menos 150 nucleotídeos, ainda mais preferencialmente pelo menos 200 nucleotídeos e mais preferencialmente pelo menos 250 nucleotídeos.



em que:

C é um nucleotídeo compreendendo citosina, uracil ou um análogo de citosina ou uracil, preferencialmente citosina ou um análogo da mesma;

X é um nucleotídeo compreendendo guanina, uracil, adenina, timina, citosina ou um análogo da mesma, preferencialmente compreendendo uracil ou um análogo da mesma;

N é, cada um, uma sequência de ácido nucleico tendo, independentemente um do outro, um comprimento de cerca de 4 a 50, preferencialmente de cerca de 4 a 40, mais preferencialmente de cerca de 4 a 30 ou 4 a 20 ácidos nucleicos, cada N sendo independentemente selecionado de um nucleotídeo compreendendo guanina, uracil, adenina, timina, citosina ou um análogo da mesma;

a é um número inteiro de 1 a 20, preferencialmente de 1 a 15, mais preferencialmente de 1 a 10;

l é um número inteiro de 1 a 40,

em que quando $l = 1$, C é um nucleotídeo compreendendo citosina ou um análogo da mesma,

quando $l > 1$, pelo menos 50% desses nucleotídeos compreendem citosina ou um análogo da mesma;

m é um número inteiro e é pelo menos 3;

em que, quando $m = 3$, X é um nucleotídeo compreendendo uracil ou um análogo do mesmo,

quando $m > 3$, pelo menos 3 nucleotídeos sucessivos compreendendo uracils ou análogos de uracil ocorrem;

n é um número inteiro de 1 a 40,

em que quando $n = 1$, C é um nucleotídeo compreendendo citosina ou um análogo da mesma,

quando $n > 1$, pelo menos 50% desses nucleotídeos compreendem citosina ou um análogo da mesma.

u, v podem ser, independentemente um do outro, um número inteiro de 0 a 50,

preferencialmente em que quando $u = 0$, $v \geq 1$, ou quando $v = 0$, $u \geq 1$;

em que a molécula de ácido nucleico de (IS-IV) de acordo com a invenção tem um comprimento de pelo menos 50 nucleotídeos, preferencialmente pelo menos 100 nucleotídeos, mais preferencialmente pelo menos 150 nucleotídeos, ainda mais preferencialmente pelo menos 200 nucleotídeos e mais preferencialmente pelo menos 250 nucleotídeos.

[00530] Para a fórmula (IS-IV), qualquer uma das definições providas acima para os elementos N (isto é, N_u e N_v) e X (X_m), particularmente a estrutura núcleo como definida acima, bem como para os números inteiros a, l, m, n, u e v, da mesma forma se aplicam a elementos de fórmula (CAT-II) de forma correspondente, em que na fórmula (IS-IV) a estrutura núcleo é definida por $C_lX_mC_n$. A definição de elementos limítrofes N_u e N_v é idêntica às definições providas acima para N_u e N_v .

[00531] Em particular no contexto das fórmulas (IS-I)-(IS-IV) acima, entende-se um "nucleotídeo" como uma molécula compreendendo ou preferencialmente consistindo em uma base nitrogenada (preferencialmente selecionada de adenina (A), citosina (C), guanina (G), timina (T), ou uracil (U), um açúcar de pentose (ribose ou desoxirribose), e pelo menos um grupo fosfato. "Nucleosídeos" consistem em uma nucleobase e um açúcar de pentose (isto é, poderiam ser referidos como "nucleotídeos sem grupos fosfato"). Dessa forma, um "nucleotídeo" compreendendo uma base específica (A, C, G, T ou U) preferencialmente também compreende o respectivo nucleosídeo (adenosina, citidina, guanosina, timidina ou uridina, respectivamente) além de um (dois, três ou mais) grupos fosfato.

[00532] Ou seja, o termo "nucleotídeos" inclui monofosfatos de nucleosídeo (AMP, CMP, GMP, TMP e UMP), difosfatos de nucleosídeo (ADP, CDP, GDP, TDP e UDP), trifosfatos de nucleosídeo (ATP, CTP, GTP, TTP e UTP). No contexto das fórmulas (IS-I)-(IS-IV) acima, mo-

nofosfatos de nucleosídeo são particularmente preferidos. A expressão "um nucleotídeo compreendendo (...) ou um análogo do mesmo" refere-se a nucleotídeos modificados compreendendo um esqueleto (de fosfato) modificado, açúcar(es) de pentose, ou nucleobases. Neste contexto, as modificações das nucleobases são particularmente preferidas. A título de exemplo, ao se referir "a um nucleotídeo compreendendo guanina, uracil, adenina, timina, citosina ou um análogo da mesma", o termo "análogo do mesmo" refere-se a ambos o nucleotídeo e as nucleobases citadas, preferencialmente às nucleobases citadas.

[00533] Em modalidades preferidas, a composição (farmacêutica) ou vacina da invenção compreende pelo menos um RNA imunoestimulante compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico de acordo com a fórmula (IS-I) ($G_iX_mG_n$), fórmula (IS-II) ($C_iX_mC_n$), fórmula (IS-III) ($N_uG_iX_mG_nN_v$)_a, e/ou fórmula (IS-IV) ($N_uC_iX_mC_nN_v$)_a). Em modalidades particularmente preferidas, a composição (farmacêutica) ou vacina da invenção compreende pelo menos um RNA imunoestimulante compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 2938 - 3032.

[00534] Em modalidades particularmente preferidas, a composição (farmacêutica) ou vacina da invenção compreende um complexo cargo de veículo polimérico, formado por um veículo polimérico, preferencialmente compreendendo peptídeos catiônicos reticulados por dissulfeto, preferencialmente Cys-Arg₁₂, e/ou Cys-Arg₁₂-Cys, e pelo menos um isRNA, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NO: 2938 - 3032.

[00535] A composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode adicionalmente conter uma ou mais substâncias auxiliares para au-

mentar sua imunogenicidade ou capacidade imunoestimuladora, se desejado. Uma ação sinérgica do complexo cargo de veículo polimérico da invenção, como definido neste documento, e de uma substância auxiliar, que pode estar opcionalmente contida na composição (farmacêutica) ou vacina da invenção, como definido neste documento, é alcançada preferencialmente dessa forma. Dependendo dos vários tipos de substâncias auxiliares, vários mecanismos podem ser levados em consideração a esse respeito. Por exemplo, compostos que permitem a maturação de células dendríticas (DCs), por exemplo, lipopolissacarídeos, ligante TNF-alfa ou CD40, formam uma primeira classe de substâncias auxiliares adequadas. Em geral, é possível usar como substância auxiliar qualquer agente que influencie o sistema imune na forma de um "sinal de perigo" (LPS, GP96 etc.) ou citocinas, tais como GM-CFS, que permitem que uma resposta imune seja aprimorada e/ou influenciada de maneira direcionada. Substâncias auxiliares particularmente preferidas são citocinas, tais como monocinas, linfocinas, interleucinas ou quimiocinas, que ainda promovem a resposta imune inata, tais como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, INF-alfa, IFN-beta, INF-gama, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-beta ou TNF-alfa, fatores de crescimento, tais como hGH.

[00536] A composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode adicionalmente conter qualquer composto adicional, que seja conhecido por ser imunoestimulante devido à sua afinidade de ligação (como ligandos) a receptores do tipo Toll humanos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, ou devido à sua afinidade de ligação (como ligandos) a receptores do tipo Toll de murino TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 ou TLR13.

[00537] A composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode adicionalmente conter ácidos nucleicos CpG, em particular, CpG-RNA ou CpG-DNA. Um CpG-RNA ou CpG-DNA pode ser um CpG-DNA de filamento simples (ss CpG-DNA), um CpG-DNA (dsDNA) de filamento duplo, um CpG-RNA de filamento simples (ss CpG-RNA) ou um CpG-RNA de filamento duplo (ds CpG-RNA). O ácido nucleico CpG é preferencialmente na forma de CpG-RNA, mais preferencialmente, na forma de CpG-RNA de filamento simples (ss CpG-RNA). O ácido nucleico CpG preferencialmente contém pelo menos uma ou mais sequência(s) dinucleotídeos de citosina/guanina (mitogênica) (CpG motif(s)). De acordo com uma primeira alternativa preferida, pelo menos um motivo CpG contido nessas sequências, que quer dizer C (citosina) e G (guanina) do motivo CpG, é não metilado. Todas as outras citosinas ou guaninas opcionalmente contidas nessas sequências podem ser metiladas ou não metiladas. De acordo com outra alternativa preferida, no entanto, o C (citosina) e o G (guanina) do motivo CpG pode também estar presente na forma metilada.

Kit

[00538] Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um kit ou kit de partes compreendendo a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, e/ou a composição (farmacêutica) ou vacina da invenção, e opcionalmente um veículo líquido e/ou opcionalmente instruções técnicas com informações sobre a administração e dosagem da molécula de ácido nucleico artificial ou da composição.

[00539] Opcionalmente, o kit de partes pode compreender pelo menos um agente adicional, como definido neste documento no contexto da composição farmacêutica, agentes antimicrobianos, inibidores de RNase, agentes solubilizantes, tampões, ou semelhantes. Em modalidades preferidas, o kit pode conter, como uma parte, solução de Ringer com Lactato.

[00540] O kit ou kit de partes pode ser um kit de duas ou mais partes e tipicamente compreende cada um dos componentes descritos neste documento em recipientes adequados. Por exemplo, cada recipiente pode ser na forma de frascos, garrafas, garrafas squeeze, jarros, mangas seladas, envelopes ou bolsas, tubos ou embalagens blister ou qualquer outra forma adequada, desde que o recipiente seja configurado para evitar a mistura prematura de componentes. Cada um dos diferentes componentes pode ser fornecido separadamente ou alguns dos diferentes componentes podem ser fornecidos juntos (isto é, no mesmo recipiente). Um recipiente também pode ser um compartimento ou uma câmara dentro de um frasco, um tubo, um jarro, um envelope, uma manga ou uma embalagem blister ou uma garrafa, desde que o conteúdo de um compartimento não seja capaz de se associar fisicamente com o conteúdo do outro compartimento antes de sua mistura deliberada por um farmacêutico ou médico.

[00541] O kit pode ainda conter instruções técnicas com informações sobre a administração e dosagem de qualquer um de seus componentes.

Uso e Tratamento Médico

[00542] Em outro aspecto, a presente invenção provê a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, a composição (farmacêutica) ou vacina, ou o kit da invenção para fins médicos humanos e também veterinários, preferencialmente para fins médicos humanos.

[00543] De acordo com outro aspecto, a invenção assim se refere à molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou composição (farmacêutica) ou vacina, ou kit de partes para uso como um medicamento.

[00544] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou a composição (farmacêutica) ou kit de partes são, entre outras coisas, provides para uso no tratamento e/ou profilaxia de câncer,

doenças infecciosas incluindo infecções por vírus, bactérias, fungos ou protozoários, doenças autoimunes, doença do enxerto versus hospedeiro (GvHD) ou alergias.

[00545] O termo "tratamento" de uma doença inclui a prevenção ou proteção contra a doença (ou seja, fazendo com que os sintomas clínicos não se desenvolvam); inibição da doença (ou seja, interromper ou suprimir o desenvolvimento de sintomas clínicos; e/ou aliviar a doença (ou seja, causar a regressão de sintomas clínicos). Como será apreciado, nem sempre é possível distinguir entre "prevenção" e "supressão" de uma doença ou distúrbio, uma vez que o evento ou eventos indutivos finais podem ser desconhecidos ou latentes. Por conseguinte, o termo "profilaxia" será entendido como um tipo de "tratamento" que abrange tanto a "prevenção" quanto a "supressão". O termo "tratamento" inclui, assim, "profilaxia".

[00546] O termo "indivíduo", "paciente" ou "indivíduo", como usado neste documento, geralmente inclui seres humanos e animais não humanos e, preferencialmente, mamíferos (por exemplo, primatas não humanos, incluindo saguis, micos, macacos-aranha, macacos-coruja, macacos-vervet, macacos-esquilo, e babuínos, macacos, chimpanzés, orangotangos, gorilas; vacas; cavalos; ovelhas; porcos; frango; gatos; cães; camundongos; ratos; coelhos; porquinhos-da-índia; etc.), incluindo animais quiméricos e transgênicos e modelos de doença. No contexto da presente invenção, o termo "indivíduo" refere-se preferencialmente a um primata não humano ou um ser humano, mais preferencialmente, um ser humano.

[00547] De acordo com modalidades preferidas, o tratamento de câncer, doenças infecciosas incluindo infecções por vírus, bactérias, fungos ou protozoários, doenças autoimunes, doença do enxerto versus hospedeiro (GvHD) ou alergias é realizado administrando, a um indivíduo em necessidade do mesmo, pelo menos uma molécula de

ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou vacina, ou kit de acordo com a invenção. Preferencialmente, a administração é realizada de forma parenteral, preferencialmente, de forma intradérmica, intramuscular, intranodal, transdérmica, subcutânea ou intratumoral. Preferencialmente, a injeção é realizada por injeção, por exemplo, usando injeção por agulha convencional ou injeção por jato (sem agulha), preferencialmente por injeção por jato (sem agulha). Antes da administração, o tratamento pode incluir uma etapa opcional de preparação da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou da composição (farmacêutica) ou vacina ou kit.

[00548] A invenção ainda se refere a um método de tratamento de câncer, doenças infecciosas incluindo infecções por vírus, bactérias, fungos ou protozoários, doenças autoimunes, doença do enxerto versus hospedeiro (GvHD) ou alergias compreendendo as etapas de (a) opcionalmente preparar a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou a composição (farmacêutica) ou vacina ou kit da invenção e (b) administrar, a um indivíduo em necessidade do mesmo, pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou vacina, ou kit de acordo com a invenção.

[00549] A invenção ainda se refere ao uso da molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, ou da composição (farmacêutica) ou kit, preferencialmente para a fabricação de um medicamento para tratar câncer, doenças infecciosas incluindo infecções por vírus, bactérias, fungos ou protozoários, doenças autoimunes, doença do enxerto versus hospedeiro (GvHD) ou alergias.

Vias de Administração

[00550] A molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, ou a composição (farmacêutica) ou vacina ou kit

pode ser administrado, por exemplo, sistemicamente ou localmente.

[00551] As vias para administração sistêmica, em geral, incluem, por exemplo, vias transdérmica, oral, parenteral, incluindo injeções subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intradérmica e intraperitoneal e/ou vias de administração intranasais.

[00552] As vias para administração local, em geral, incluem, por exemplo, vias de administração tópicas, mas também injeções intradérmicas, transdérmicas, subcutâneas ou intramusculares ou injeções intralesional, intratumoral, peritumoral, administração loco-regional guiada por imagem, intracraniana, intrapulmonal, intracardíaca, intranodular e sublingual.

[00553] Ainda é concebível usar diferentes vias de administração para diferentes moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, da invenção e/ou diferentes partes do kit.

[00554] De acordo com modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou a composição (farmacêutica) ou vacina ou kit é administrada de forma parenteral, preferencialmente intradérmica, intramuscular, intranodal, transdérmica, administração loco-regional orientada por imagem ou intratumoral. Preferencialmente, a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou a composição (farmacêutica) ou vacina ou kit é administrada por injeção, por exemplo, injeção subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intratumoral, que pode ser injeção sem agulha e/ou com agulha. Por conseguinte, em modalidades preferidas, o uso médico e/ou o método de tratamento de acordo com a presente invenção envolve a administração da referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, ou da composição (farmacêutica) ou vacina ou kit por injeção subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intratumoral. Essa injeção pode ser realizada usando injeção com agulha convencional ou injeção por jato (sem agulha), preferencialmente

usando injeção por jato (sem agulha).

Regime de Administração

[00555] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou vacina ou kit da invenção (ou seus componentes ou partes) pode ser administrada a um indivíduo em necessidade da mesma várias vezes ao dia, uma vez ao dia, de dois em dois dias, semanalmente ou mensalmente; e pode ser administrada sequencialmente ou simultaneamente, opcionalmente por diferentes vias de administração, conforme definido acima.

[00556] De acordo com algumas modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou vacina ou kit da invenção (ou seus componentes ou partes) são administrados simultaneamente (isto é, ao mesmo através das mesmas ou de diferentes vias de administração).

[00557] De acordo com outras modalidades preferidas, a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou vacina ou kit da invenção (ou seus componentes ou partes) são administrados separadamente (isto é, sequencialmente em diferentes pontos no tempo e/ou através de diferentes vias de administração). Esse esquema de administração sequencial é também referido como administração "escalonada no tempo".

Dose

[00558] A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou vacina ou kit da invenção (ou seus componentes ou partes) são preferencialmente administrados em uma quantidade segura e terapeuticamente eficaz.

[00559] Conforme usado neste documento, "quantidade segura e terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade do(s) agente(s) ativo(s) que seja suficiente para provocar uma resposta biológica ou medicinal desejada em um tecido, sistema, animal ou ser humano que

está solicitando. Uma "quantidade segura e terapeuticamente eficaz" é preferencialmente suficiente para induzir uma modificação positiva da doença a ser tratada, isto é, para aliviar os sintomas da doença a ser tratada, reduzir a progressão da doença ou profilaxia dos sintomas da doença a ser prevenida. Ao mesmo tempo, no entanto, uma "quantidade segura e terapeuticamente eficaz" é pequena o suficiente para evitar efeitos colaterais sérios, ou seja, permitir uma relação adequada entre vantagem e risco.

[00560] Uma "quantidade segura e terapeuticamente eficaz" também variará em relação à condição específica a ser tratada e também à idade, condição física, peso corporal, sexo e dieta do paciente a ser tratado, a gravidade da condição, a duração do tratamento, a natureza da terapia associada, o veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável usado, o regime de tratamento e fatores semelhantes. Ainda pode variar dependendo de se a molécula de ácido nucleico artificial empregada, preferencialmente RNA, é monocistrônica, bicistrônica ou ainda multicistrônica.

[00561] A eficácia terapêutica e toxicidade de agentes ativos podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares ou animais experimentais, por exemplo, para determinar o LD50 (a dose letal para 50% da população) e o ED50 (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A razão de dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expresso como a razão LD50/ED50. Os agentes ativos que exibem grandes índices terapêuticos são geralmente preferidos. Os dados obtidos dos ensaios de cultura celular e estudos em animais podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagem para uso em seres humanos. A dosagem de tais compostos está preferencialmente dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem o ED50 com pouca ou nenhuma toxicidade.

[00562] Por exemplo, doses terapeuticamente eficazes da molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou vacina ou kit descrito neste documento podem variar de cerca de 0,001 mg a 10 mg, preferencialmente de cerca de 0,01 mg a 5 mg, preferencialmente cerca de 0,1 mg a 2 mg por unidade de dosagem ou cerca de 0,01 nmol a 1 mmol por unidade de dosagem, em particular 1 nmol a 1 mmol por unidade de dosagem, preferencialmente 1 μ mol a 1 mmol por unidade de dosagem. Também está previsto que a dose terapeuticamente eficaz da molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou medicamento ou kit pode variar (por kg de peso corporal) de cerca de 0,01 mg/kg a 10 g/kg, preferencialmente de cerca de 0,05 mg/kg a 5 g/kg, mais preferencialmente de cerca de 0,1 mg/kg a 2,5 g/kg.

[00563] Quantidades seguras e terapeuticamente eficazes da molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou vacina ou kit a ser administrado podem ser determinadas por experimentos de rotina, por exemplo, usando modelos animais. Tais modelos incluem, sem implicar qualquer limitação, coelho, ovelha, camundongo, rato, cachorro e modelos de primatas não humanos.

Doenças

Câncer

[00564] Em modalidades preferidas, o ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, (composição farmacêutica) ou kit é usado para tratamento ou profilaxia do câncer.

[00565] Em algumas modalidades, o ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, (composição farmacêutica) ou kit de acordo com a invenção pode ser usado como um medicamento, em particular para o tratamento de doenças tumorais ou cancerosas. Nesse contexto, o tra-

tamento preferencialmente envolve aplicação intratumoral, principalmente por injeção intratumoral. Por conseguinte, o ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou kit de acordo com a invenção pode ser usado para a preparação de um medicamento para tratamento de doenças tumorais ou cancerosas, o referido medicamento sendo especialmente adequado para aplicação intratumoral (administração) para tratamento de doenças tumorais ou cancerosas.

[00566] Preferencialmente, doenças tumorais ou cancerosas, como mencionado neste documento, são selecionadas de doenças tumorais ou cancerosas que podem preferencialmente incluir, por exemplo, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cânceres relacionados à AIDS, linfoma relacionado à AIDS, câncer anal, câncer de apêndice, astrocitoma, carcinoma de células basais, câncer de ducto biliar, câncer de bexiga, câncer ósseo, osteossarcoma/histiocitoma fibroso maligno, glioma de tronco cerebral, tumor cerebral, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais, glioma hipotalâmico e da via visual, câncer de mama, adenomas/carcinoides brônquicos, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide infantil, tumor carcinoide gastrintestinal, carcinoma primário desconhecido, linfoma do sistema nervoso central primário, astrocitoma cerebelar infantil, glioma maligno/astrocitoma cerebral infantil, câncer cervical, cânceres infantis, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, distúrbios mieloproliferativos crônicos, câncer de cólon, linfoma cutâneo de células T, tumor desmoplásico de pequenas células redondas, câncer endometrial, ependimoma, câncer de esôfago, sarcoma de Ewing na família de tumores de Ewing, tumor de células germinativas extracranianas na infância, tumor de células germinativas extragonadais, câncer do duto biliar extra-hepático, melanoma

intraocular, Retinoblastoma, câncer de vesícula biliar, câncer gástrico (de estômago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor extracraniano, extragonadal ou ovariano de células germinativas, tumor trofoblástico gestacional, glioma do tronco cerebral, astrocitoma cerebral infantil, glioma hipotalâmico e da via visual infantil, carcinoide gástrico, leucemia de células pilosas, câncer de cabeça e pescoço, câncer cardíaco, câncer hepatocelular (fígado), linfoma de Hodgkin, câncer de hipofaringe, glioma hipotalâmico e da via visual na infância, melanoma intraocular, carcinoma de células das ilhotas (pâncreas endócrino), sarcoma de Kaposi, câncer renal (câncer de células renais), câncer de laringe, leucemias, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, leucemia de células pilosas, câncer de lábio e cavidade oral, lipossarcoma, câncer de fígado, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, linfomas, linfoma relacionado à AIDS, linfoma de Burkitt, linfoma cutâneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin, linfoma do sistema nervoso central primário, macroglobulinemia de Waldenström, histiocitoma fibroso maligno de osso/osteossarcoma, meduloblastoma infantil, Melanoma, Melanoma intraocular (olho), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno adulto, mesotelioma infantil, câncer de pescoço escamoso metastático com primário oculto, câncer de boca, síndrome da neoplasia endócrina múltipla na infância, mieloma múltiplo/neoplasia de células plasmáticas, micose fungoide, síndromes mielodisplásicas, doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mieloide crônica, leucemia mieloide aguda adulta, leucemia mieloide aguda infantil, mieloma múltiplo (câncer da medula óssea), distúrbios mieloproliferativos crônicos, câncer de cavidade nasal e seio paranasal, carcinoma da nasofaringe, Neuroblastoma, câncer oral, câncer da orofaringe, osteossarcoma/histiocitoma fibroso maligno dos ossos,

câncer ovariano, câncer epitelial ovariano (tumor epitelial-estromal de superfície), tumor de células germinativas ovarianas, tumor com baixo potencial maligno ovariano, câncer de pâncreas, câncer pancreático de células das ilhotas, câncer da cavidade nasal e seio paranasal, câncer da paratireoide, câncer peniano, câncer de faringe, feocromocitoma, astrocitoma pineal, germinoma pineal, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais e pineoblastoma infantil, adenoma pituitário, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiplo, blastoma pleuropulmonar, linfoma do sistema nervoso central primário, câncer de próstata, câncer retal, carcinoma de células renais (câncer renal), câncer do ureter e pelve renal, retinoblastoma, rabdomiossarcoma infantil, câncer da glândula salivar, sarcoma da família Ewing de tumores, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tecidos moles, sarcoma uterino, síndrome de Sézary, câncer de pele (não melanoma), câncer de pele (melanoma), carcinoma de pele de células de Merkel, câncer de intestino delgado, carcinoma de células escamosas, câncer de pescoço escamoso metastático com primário oculto, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial infantil, câncer testicular, câncer de garganta, timoma infantil, timoma e carcinoma tímico, câncer de tireoide, câncer tireoidiano infantil, câncer de células transitórias do ureter e pelve renal, tumor trofoblástico gestacional, câncer uretral, câncer uterino endometrial, sarcoma uterino, câncer vaginal, glioma hipotalâmico e da via visual infantil, câncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenström e tumor de Wilms infantil (câncer renal).

[00567] Exemplos de tumores ou cânceres especialmente preferidos que são adequados para administração intratumoral são câncer de próstata, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de cérebro, câncer de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de cólon, câncer de estômago, câncer de fígado, câncer de pâncreas, câncer de ovário, câncer de pele, bexiga, útero e colo do útero.

Doenças Infecciosas

[00568] A combinação, composição farmacêutica ou kit da invenção pode ser usada para o tratamento de doenças infecciosas. O termo "infecção" ou "doença infecciosa" refere-se à invasão e multiplicação de microrganismos, tais como bactérias, vírus e parasitas que normalmente não estão presentes no corpo. Uma infecção pode não causar sintomas e ser subclínica, ou pode causar sintomas e ser clinicamente evidente. Uma infecção pode permanecer localizada ou pode se espalhar pelo sangue ou pelo sistema linfático para se tornar sistêmica. Doenças infecciosas, neste contexto, preferencialmente incluem doenças infecciosas virais, bacterianas, fúngicas ou protozoológicas.

Terapia de Combinação

[00569] De acordo com algumas modalidades preferidas, os usos médicos e métodos de tratamento da invenção podem incluir submeter o paciente a uma terapia de combinação. Qualquer terapia passível para tratamento ou prevenção de doenças, distúrbios e condições descritas neste documento (em particular, câncer, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças do enxerto versus hospedeiros e alergias) pode ser combinada com/empregada além da administração das moléculas de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNAs, composição (farmacêutica) or kit. Geralmente, a terapia de combinação pode ser realizada antes, simultaneamente ou após a administração da referida molécula de ácido nucleico artificial, composição (farmacêutica) ou vacina, ou kit da invenção e, entre outros fatores, depende do tipo e gravidade da doença, distúrbio ou condição a ser tratada.

Câncer

[00570] O tratamento de câncer pode, além da administração da molécula de ácido nucleico artificial, composição (farmacêutica) ou vacina, ou kit da invenção, compreender um ou mais dos seguintes itens:

quimioterapia (por exemplo, quimioterapia da primeira linha ou segunda linha), radioterapia, quimiorradiação (combinação de quimioterapia e radioterapia), inibidores de quinase, terapia com anticorpos e/ou moduladores de ponto de verificação (por exemplo, inibidores de CTLA4, inibidores da via PD1) ou inibidores que induzem a expressão de epítopos de célula T associada ao processamento de peptídeo deficiente (TEIPPs), conforme divulgado no documento WO2012/089225. Por conseguinte, em algumas modalidades, o indivíduo que recebe a molécula de ácido nucleico artificial, composição (farmacêutica) ou vacina da invenção pode ser um paciente com câncer ou tumor, que recebeu ou recebe quimioterapia (por exemplo, quimioterapia de primeira linha ou segunda linha), radioterapia, quimiorradiação (combinação de quimioterapia e radioterapia), inibidores de quinase, terapia com anticorpos e/ou moduladores de ponto de verificação (por exemplo, inibidores de CTLA4, inibidores da via PD1) ou inibidores que induzem a expressão de epítopos de célula T associada ao processamento de peptídeo deficiente (TEIPPs) divulgados no WO2012/089225, ou um paciente que alcançou resposta parcial ou doença estável após receber um ou mais dos tratamentos especificados acima.

[00571] Por exemplo, o indivíduo que recebe a molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou kit de partes pode ser um paciente com câncer, preferencialmente como definido neste documento, ou uma condição relacionada, recebendo quimioterapia (por exemplo, quimioterapia de primeira linha ou segunda linha), radioterapia, quimiorradiação (combinação de quimioterapia e radioterapia), inibidores de tirosina quinase (por exemplo, inibidores de tirosina quinase EGFR), terapia com anticorpos e/ou moléculas de ponto de verificação inibidores e/ou estimuladoras (por exemplo, inibidores de PD1, PD-L1 ou CTLA4), ou um paciente que alcançou resposta parcial ou doença estável após receber

um ou mais dos tratamentos especificados acima. Ou o indivíduo que recebe a molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou kit de partes pode ser um paciente com uma doença infecciosa, preferencialmente como definido neste documento, recebendo terapia antibiótica, antifúngica ou antiviral.

[00572] Em outro aspecto, a presente invenção também se refere ao uso da molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou kit de partes para suportar outra terapia de câncer, uma doença infecciosa ou qualquer outra doença passível de tratamento com a referida molécula de ácido nucleico artificial, composição (farmacêutica) ou kit.

[00573] "Suporte" ao tratamento ou profilaxia do câncer pode ser qualquer combinação de um método convencional de terapia de câncer, tal como cirurgia, terapia de radiação, quimioterapia (por exemplo, quimioterapia da primeira linha ou segunda linha), quimiorradiação, tratamento com inibidores de tirosina quinase, tratamento com moléculas de ponto de verificação inibidoras e/ou estimuladoras, preferencialmente, inibidores de PD1, PD-L1 ou CTLA4, terapia com anticorpos ou qualquer combinação destes, e terapia usando a molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou kit de partes como definido neste documento. A administração da molécula de ácido nucleico artificial da invenção, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou kit de partes pode ser realizada antes, simultaneamente e/ou posteriormente à administração de outro tratamento terapêutico ou submetendo o paciente à outra terapia que seja útil para o tratamento da doença ou condição específica a ser tratada.

Métodos *In Vitro*

[00574] Em outro aspecto, a invenção refere-se a um método de

tratamento celular ou cultura celular *in vitro* compreendendo (a) prover células *in vitro*, (b) contactar as referidas células com a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, a composição (farmacêutica) ou vacina, ou o kit da invenção.

[00575] Sem pretender estar vinculado a uma teoria específica, o referido método de tratamento/cultura celular é considerado particularmente útil para a preparação de células de apresentação de antígenos (APCs), tais como células dendríticas (DCs), para subsequente expansão de células T *in vitro* ou *in vivo*. As células são preferencialmente contactadas com a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, composição (farmacêutica) ou vacina ou kit em um meio de cultura celular adequado. A etapa (b) pode, em particular, incluir uma etapa de transfecção das células com as moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, opcionalmente compostas pela referida composição (farmacêutica) ou vacina, ou kit. A transfecção, isto é, o ato de introduzir deliberadamente as moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, em células vivas, pode, por exemplo, envolver microinjeção ou eletroporação. Após a introdução nas células receptoras, as moléculas de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNAs, são preferencialmente traduzidas, produzindo as proteínas de fusão antigênicas da invenção, que são posteriormente apresentadas através do complexo MHC.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[00576] **Figura 1:** Projeto geral de constructos de RNA permitindo o direcionamento de epítomos ou antígenos a compartimentos celulares contendo MHC classe I e II.

[00577] **Figure 2:** Indução de células T CD8+ específicas de epítomo após vacinação com RNA codificando um epítomo Trp2 de murino com PADRE.

[00578] **Figura 3:** Indução de células T CD8+ específicas de epítomo

po após vacinação com RNA codificando um epítipo Trp2 de murino com sequência de direcionamento derivada de $IRST_{epm-}(CTLA4)$.

[00579] **Figura 4:** Indução de células T CD8+ específicas de epítipo após vacinação com RNA codificando um epítipo de ovalbumina com sequência de direcionamento derivada de $IRST_{epm-}(CTLA4)$.

[00580] **Figura 5:** Vacinação com RNA codificando um epítipo de OVA com sequência de direcionamento derivada de $IRST_{epm}(CTLA4)$ induz uma resposta antitumoral significativa em camundongos portadores de tumor E.G7-OVA.

[00581] **Figura 6:** Resposta antitumoral induzida por RNA codificando um epítipo de OVA com sequência de direcionamento derivada de $IRST_{epm-}(CTLA4-)$ é superior em comparação com vacinação com o peptídeo correspondente mais adjuvante.

EXEMPLOS

Exemplo 1:

[00582] Camundongos C57BL/6 foram injetados intradermicamente (i.d.) em 4 sítios com constructos de RNA codificando um epítipo de Trp2 conectado a um epítipo auxiliar de célula T (PADRE) (64µg de RNA em 50µl de PBS). O peptídeo Trp2 SVYDFFVWL é um epítipo de célula T CD8+ confirmado.

[00583] Nos dias 0, 3, 7, 10 e 14 do experimento, os camundongos foram injetados i.d. com mRNA diluído em tampão de Ringer com Lactato de acordo com a Tabela 8 abaixo. O volume total para vacinação intradérmica foi de 80µl e foi distribuído a 4 sítios de injeção. 6 dias após a última vacinação, um ICS foi realizado para avaliar respostas de células T CD8+ específicas de epítipo. Portanto, células T CD8+ foram estimuladas com o peptídeo correspondente e, como um controle, com um peptídeo irrelevante. Em nenhum dos grupos, respostas de células T CD8+ específicas de epítipo foram observadas (Figura 2).

Tabela 8: Grupos, tratamento e diluição de RNA

Grupos	Constructos (quantidade de RNA)	Nº de camundongos	SEQ ID NOs:
A	Trp2-PADRE (64µg)	6	2931
B	Tampão	6	-

Exemplo 2

[00584] Camundongos C57BL/6 foram injetados intradermicamente (i.d.) em 4 sítios com constructos de RNA codificando uma ovalbumina ou epítipo Trp2 conectado a um epítipo auxiliar de célula T (PADRE) com a abordagem de direcionamento de CTLA4 (64µg de RNA em 50µl de PBS). Peptídeos de ovalbumina (LESIINFEKLTE) e Trp2 (SVYDFVWL) são epítipos de célula T CD8+ conhecidos.

[00585] Nos dias 0, 3, 7, 10 e 14 do experimento, os camundongos foram injetados i.d. com RNA diluído em tampão de Ringer com Lactato de acordo com a Tabela 9 abaixo. O volume total para vacinação intradérmica foi de 80µl e foi distribuído a 4 sítios de injeção. 6 dias após a última vacinação, um ICS foi realizado para avaliar respostas de células T CD8+ específicas de epítipo. Portanto, células T CD8+ foram estimuladas com o peptídeo correspondente e, como um controle, com um peptídeo irrelevante. Em ambos os grupos, respostas de células T CD8+ específicas de epítipo foram observadas (Figura 3 e 4).

Tabela 9: Grupos, tratamento e diluição de RNA

Grupos	Constructos (quantidade de RNA)	Nº de camundongos	SEQ ID NOs:
A*	CTLA4-OVA-PADRE (64µg)	6	2913
B	CTLA4-Trp2-PADRE (64µg)	6	2914
C	Tampão	6	

[00586] Mais especificamente, constructos de acordo com A preferencialmente têm a seguinte estrutura: HsCTLA4(1-35)_Linker_GgOva (249-273)_Linker_PADRE_Linkers_HsCTLA4(162-223).

Exemplo 3

[00587] Camundongos C57BL/6 foram injetados subcutaneamente (s.c.) com 3×10^5 células E.G7-OVA por camundongo (em um volume de 100µl de PBS) no flanco direito no dia 0 do experimento. No dia 4 após a inoculação de tumor, os camundongos C57BL/6 foram injetados i.d. em 4 sítios com constructos de RNA codificando um epítipo de ovalbumina (LESIINFEKLTE) e um epítipo auxiliar de célula T (PADRE) com a abordagem de direcionamento de CTLA4 (64µg de RNA em 80µl de tampão de Ringer com Lactato). Dois grupos adicionais foram vacinados i.d. com proteína de comprimento total de ovalbumina codificada por mRNA (RNAActive) (Figura 5) ou peptídeo de ovalbumina em combinação com RNAdjuvant (Figura 6).

[00588] os dias 0, 3, 7, 10 e 14 do experimento, os camundongos foram injetados i.d. com RNA ou peptídeo de acordo com a Tabela 10 e 11 abaixo.

[00589] O crescimento tumoral foi monitorado medindo o tamanho de tumor em três dimensões using uma pinça. O volume de tumor foi calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$volume(mm^3) = \frac{comprim.(mm) \times \pi \times largura^2(mm^2)}{6}$$

Resultado:

[00590] Vacinação com RNA codificando um epítipo de OVA com a abordagem de direcionamento de CTLA4 induz uma resposta antitumoral significativa em camundongos portadores de tumor E.G7-OVA (Figuras 5 e 6). Resposta antitumoral induzida por RNA codificando um epítipo de OVA com a abordagem alvo é superior em comparação com vacinação com o peptídeo correspondente mais um adjuvante com base em RNA (RNAdjuvant) (Figura 6).

Tabela 10: Grupos, tratamento e diluição de RNA

Grupos	Constructos (quantidade de RNA)	Nº de camundongos	SEQ ID NOs:
A	OVA RActive (proteína de comprimento total) (32µg)	8	2935
B	CTLA4-OVA-PADRE (64µg)	8	2913
C	Tampão	8	

Tabela 10: Grupos, tratamento e diluição de RNA

Grupos	Constructos (quantidade de RNA)	Nº de camundongos	SEQ ID NOs:
A	OVA (peptídeo, 50µg) + RNAJuvant (50µg)	8	2927 + 3029
B	CTLA4-OVA-PADRE (64µg)	8	2913
C	Tampão	8	

Exemplo 4

[00591] Camundongos C57BL/6 foram injetados intradermicamente (i.d.) em 4 sítios com constructos de mRNA codificando diferentes epítopos de ovalbumina conectados a um epítipo auxiliar de célula T (PADRE) com a abordagem de direcionamento de CTLA4 (32µg de mRNA em 50µl de PBS). Peptídeo curto de ovalbumina (LESIINFEKL-TE) e epítipo longo de ovalbumina (EVSGLEQLESIINFEKLTEW-TSSNV) cobrindo o epítipo de célula T CD8+ de ovalbumina conhecido.

[00592] Nos dias 0, 7 e 14 do experimento, os camundongos foram injetados i.d. com mRNA diluído em tampão de Ringer com Lactato de acordo com a Tabela 11 abaixo. O volume total para vacinação intradérmica foi de 80µl e foi distribuído a 4 sítios de injeção. 6 dias após a última vacinação, um ICS foi realizado para avaliar respostas de células T CD8+ específicas de epítipo. Portanto, células T CD8+ foram estimuladas com o peptídeo correspondente e, como um controle, com meio. Em ambos os grupos, respostas de células T CD8+ específicas

de epítopo foram observadas (Figura 7).

Tabela 11: Grupos, tratamento e diluição de RNA

Grupos	Constructos (quantidade de RNA)	Nº de camundongos	SEQ ID NOs:
A	CTLA4-OVA-PADRE (peptídeo longo)	6	77062
B	CTLA4-OVA-PADRE (peptídeo curto)	6	2913
C	Tampão	3	-

ITENS

[00593] A presente invenção pode ser caracterizada pelos seguintes itens:

1. Uma molécula de ácido nucleico artificial compreendendo pelo menos uma região de codificação codificando

a. pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico,

e pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de pelo menos uma proteína de transdução de sinal de ativação de resposta imune localizada na membrana plasmática externa.

2. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com o item 1, em que a referida proteína de transdução de sinal de ativação de resposta imune localizada na membrana plasmática externa (IRS- T_{epm}) é selecionada de CTLA4 (proteína 4 associada a linfócito T citotóxico), CD36 (glicoproteína de plaqueta 4), TRBC2 (região C da cadeia-beta 2 de receptor de célula T), TRDC (região C da cadeia-delta de receptor de célula T), TLR4 (receptor do tipo Toll 4), CD4 (glicoproteína de superfície de célula T CD4), TRBC1 (região C de cadeia-beta 1 de receptor de célula T), CD3E (cadeia epsilon de glicoproteína de superfície de célula T CD3), PTPRC (fosfatase C de proteína tirosina do tipo receptor), FCG3A (receptor LNP-III-A da região Fc gama de imunoglobulina de baixa afinidade), CD28 (glicoproteína de superfície específica de célula T CD28), CD79A (cadeia de proteína alfa associada a complexo de receptor de antígeno de célula B), CD19 (antígeno

de linfócito B CD19), NKG2D (proteína de membrana integral tipo II NKG2-D), FCERG (subunidade gama do receptor epsilon de imunoglobulina de alta afinidade), CD79B (cadeia beta de proteína associada ao complexo do receptor de antígeno de célula B), CD86 (antígeno de ativação de linfócito T CD86), CD226 (antígeno CD226), MUC17 (Mucina-17), CD209 (antígeno CD209), TLR8 (receptor do tipo Toll 8), ou uma variante, fragmento ou derivado de qualquer uma dessas proteínas.

3. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com o item 1 ou 2, em que a referida pelo menos uma sequência de aminoácido adicional compreende ou consiste em:

b. pelo menos um domínio transmembranar e opcionalmente

c. pelo menos um domínio citoplasmático.

4. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens acima, em que a referida pelo menos uma região de codificação ainda codifica

d. pelo menos um peptídeo sinal.

5. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens acima, em que o referido pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico é selecionado ou derivado de antígenos tumorais, antígenos virais, bacterianos, de protozoários, fúngicos ou alogênicos.

6. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com o item 5, em que o referido pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 3719 - 27945; 76420 - 76439, 76440 – 76474, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas, e é opcionalmente codificado por uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 27946 -

52172; 76495 - 76514, 52173 - 76399; 76570 – 76589, 76515 – 76549, 76590 - 76624 ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

7. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com o item 5 ou 6, em que o referido antígeno tumoral é selecionado de BRAF, PIK3CA, KRAS, IDH1, TP53, NRAS, AKT1, SF3B1, CDKN2A, RPSAP58, EGFR, NY-ESO1, MUC-1, 5T4, Her2, MAGE-A3, LY6K, CEACAM6, CEA, MCAK, KK-LC1, Gastrina, VEGFR2, MMP-7, MPHOSPH1, MAGE-A4, MAGE-A1, MAGE-C1, PRAME, Survivina, MAGE-A9, MAGE-C2, FGFR2, WT1, PSA, PSMA, precursor de antígeno específico de próstata, antígeno 1 de câncer de pulmão de Kitakyushu, glicoproteína de trofoblasto, inibidor 2A de quinase dependente de ciclina, inibidor 2A de quinase dependente de ciclina, isoformas 1/2/3, inibidor p16 de quinase 4 dependente de ciclina/supressor múltiplo de tumor 1, GTPase NRas ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer um dos referidos antígenos tumorais, ou qualquer combinação dos mesmos.

8. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens acima, em que a referida $IRST_{epm}$ compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 157-179, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas, e é opcionalmente codificada por uma sequência de ácido nucleico correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 365–387, 573–595, 781–803, 989–1011, 1197–1219, 1405–1427, 1613–1635, 1821–1843, 2029–2051, 2237–2259, 2445–2467, 2653–2675, 2861–2883, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

9. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens 3 a 8, em que a pelo menos uma sequência de aminoácido adicional compreende ou consiste em pelo menos um do-

mínio transmembranar e pelo menos um domínio citoplasmático compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 76625 - 76647, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas e é opcionalmente codificada por uma sequência de ácido nucleico correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 76648 - 76947, 77004-77017, 77066 ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

10. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens 3 a 8, em que o domínio transmembranar compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 180-208, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas e é opcionalmente codificado por uma sequência de ácido nucleico correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 388 – 416, 596 – 624, 804 – 832, 1012 – 1040, 1220 – 1248, 1428 – 1456, 1636 – 1664, 1844 – 1872, 2052 – 2080, 2260 – 2288, 2468 – 2496, 2676 – 2704, 2884 – 2912, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

11. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens 4 a 10, em que o peptídeo sinal compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 1 - 156, 76948 - 76951, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas, e é opcionalmente codificado por uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 209 - 364, 76952 - 76955, 625 - 780, 76960 - 76963, 833 - 988, 76964 - 76967, 417 - 572, 76956 - 76959, 1249 - 1404, 76972 - 76975, 1457 - 1612, 76976 - 76979, 1665 - 1820, 76980 - 76983, 1873 - 2028, 76984 - 76987, 2081 - 2236, 76988 - 76991, 2289 - 2444, 76992 - 76995, 2497 - 2652, 76996 - 76999, 2705 - 2860, 77000 - 77003, 1041 - 1196, ou 76968 - 76971 ou um fragmento, variante ou derivado das

mesmas.

12. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens acima, ainda codificando em sua pelo menos uma região de codificação

e. pelo menos um ligante.

13. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com o item 12, em que o referido ligante é um ligante não imunogênico, opcionalmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 2937, 76400-76418, 77018- 77058 opcionalmente codificada por uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 2936, 76494, 76569, 76475-76493, 76550-76568, 77059-77061 ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

14. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens acima, em que a referida pelo menos uma região de codificação ainda codifica

f. pelo menos um epítipo auxiliar T.

15. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com o item 14, em que a referida sequência de epítipo auxiliar compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 3083 – 3294, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas, e é opcionalmente codificada por uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 3295 - 3506, 3507 - 3718, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

16. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens acima, compreendendo pelo menos uma região de codificação da seguinte Fórmula (I), preferencialmente na direção 5'→3':



em que

"SIG" codifica um peptídeo sinal, preferencialmente como definido no item 11,

"L" codifica uma sequência de ligante, preferencialmente como definido no item 13,

cada "AN" codifica um peptídeo ou proteína antigênico idêntico ou diferente, preferencialmente como definido no item 5, 6 ou 7,

"IM" codifica um epítipo auxiliar, preferencialmente como definido no item 14 ou 15,

"TMD/TMCD" codifica uma sequência de aminoácido derivada de uma proteína de transdução de sinal de resposta imune localizada na membrana plasmática externa, preferencialmente um domínio transmembranar, preferencialmente como definido no item 10, e opcionalmente um domínio citoplasmático, preferencialmente como definido no item 9

b, d, m, n, o é, cada um independentemente, um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10,

a, c, e, p é, cada um independentemente, um número inteiro selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.

17. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens acima, codificando em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos um, ou uma pluralidade de pelo menos dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez peptídeos ou proteínas antigênicos, opcionalmente selecionados de pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico de acordo com o item 5 ou 6, ou fragmento, variante ou derivado thereof, ou uma combinação dos referidos peptídeos ou proteínas antigênicos, ou seus fragmentos, variantes ou derivados.

18. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 17, em que a referida molécula de ácido nu-

cleico artificial é um RNA.

19. A molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com o item 18, em que o RNA é um mRNA, um RNA viral, um RNA de replicon ou um RNA circular.

20. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens acima, em que a molécula de ácido nucleico artificial é mono-, bi- ou multicistrônica.

21. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens acima, em que a referida molécula de ácido nucleico artificial é modificada, preferencialmente estabilizada.

22. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens acima, em que

- o teor de G/C da pelo menos uma região de codificação é elevado em comparação com o teor de G/C da sequência de codificação correspondente do ácido nucleico artificial de tipo selvagem correspondente, e/ou em que

- o teor de C da pelo menos uma região de codificação é elevado em comparação com o teor de C da sequência de codificação correspondente do ácido nucleico artificial de tipo selvagem correspondente, e/ou em que

- os códons na pelo menos uma região de codificação são adaptados ao uso de códons humanos, em que o índice de adaptação de códon (CAI) é preferencialmente elevado ou maximizado na pelo menos uma sequência de codificação do ácido nucleico artificial,

- em que a sequência de aminoácido codificada pelo ácido nucleico artificial preferencialmente não está sendo modificada em comparação com a sequência de aminoácido codificada pelo ácido nucleico artificial de tipo selvagem correspondente.

23. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmen-

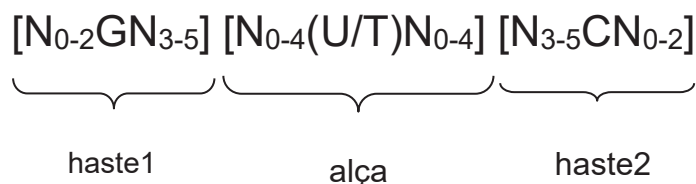
te RNA, de acordo com o item 22, em que a referida pelo menos uma região de codificação compreende ou consiste em uma sequência de ácido nucleico correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 417-2912, 76671 - 76947, 77004-77017, 77066.

24. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens acima, que compreende uma estrutura 5'-CAP, preferencialmente m7GpppN ou Cap1.

25. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens acima, que compreende pelo menos uma estrutura de haste-alça de histona.

26. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com o item 25, em que a pelo menos uma estrutura de haste-alça de histona compreende uma sequência de ácido nucleico de acordo com as seguintes fórmulas (II) ou (III):

fórmula (II) (sequência de estrutura de haste-alça sem elementos limítrofes de haste):



fórmula (III) (sequência de estrutura de haste-alça com elementos limítrofes de haste):



em que:

elementos limítrofes de haste1 ou haste2 N_{1-6} são uma sequência consecutiva de 1 a 6, preferencialmente de 2 a 6, mais prefe-

rencialmente de 2 a 5, ainda mais preferencialmente de 3 a 5, mais preferencialmente de 4 a 5 ou 5 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C, ou um análogo de nucleotídeo do mesmo;

haste1 $[N_{0-2}GN_{3-5}]$ é reversa complementar ou parcialmente reversa complementar com o elemento haste2, e é uma sequência consecutiva entre de 5 a 7 nucleotídeos;

em que N_{0-2} é uma sequência consecutiva de 0 a 2, preferencialmente de 0 a 1, mais preferencialmente de 1 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo;

em que N_{3-5} é uma sequência consecutiva de 3 a 5, preferencialmente de 4 a 5, mais preferencialmente de 4 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo, e

em que G é guanossina ou um análogo da mesma, e pode ser opcionalmente substituída por uma citidina ou um análogo da mesma, desde que sua citidina de nucleotídeo complementar na haste2 seja substituída por guanossina;

sequência de alça $[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]$ é localizada entre os elementos haste1 e haste2, e é uma sequência consecutiva de 3 a 5 nucleotídeos, mais preferencialmente de 4 nucleotídeos;

em que cada N_{0-4} é, independentemente do outro, uma sequência consecutiva de 0 a 4, preferencialmente de 1 a 3, mais preferencialmente de 1 a 2 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo; e

em que U/T representa uridina ou, opcionalmente, timidina;

haste2 $[N_{3-5}CN_{0-2}]$ é reversa complementar ou parcialmente reversa complementar com o elemento haste1, e é uma sequência

consecutiva entre de 5 a 7 nucleotídeos;

em que N_{3-5} é uma sequência consecutiva de 3 a 5, preferencialmente de 4 a 5, mais preferencialmente de 4 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo;

em que N_{0-2} é uma sequência consecutiva de 0 a 2, preferencialmente de 0 a 1, mais preferencialmente de 1 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo; e

em que C é citidina ou um análogo da mesma, e pode ser opcionalmente substituída por uma guanosina ou um análogo da mesma desde que sua guanosina de nucleotídeo complementar na haste1 é substituída por citidina;

em que

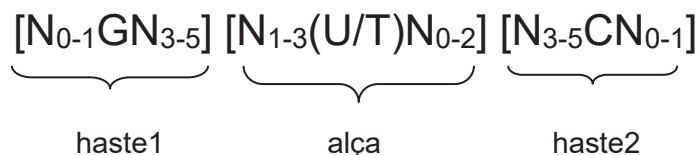
haste1 e haste2 são capazes de pareamento de bases um com o outro

formando uma sequência reversa complementar, em que pareamento de bases pode ocorrer entre haste1 e haste2, ou

formando uma sequência parcialmente reversa complementar, em que um pareamento de bases incompleto pode ocorrer entre haste1 e haste2.

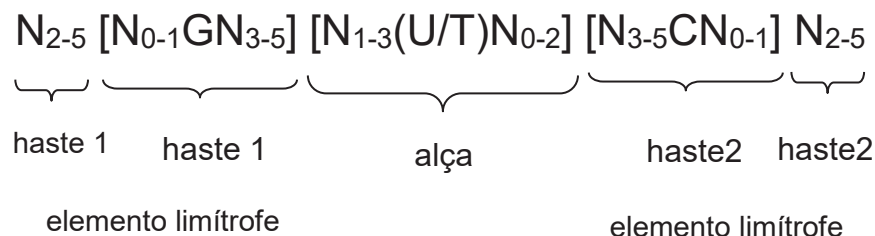
27. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com o item 25 ou 26, em que a pelo menos uma estrutura de haste-alça de histona compreende uma sequência de ácido nucleico de acordo com as seguintes fórmulas (IIa) ou (IIIa):

fórmula (IIa) (sequência de estrutura de haste-alça sem



elementos limítrofes de haste):

fórmula (IIIa) (sequência de estrutura de haste-alça com elementos limítrofes de haste):



28. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens acima, opcionalmente compreendendo uma sequência poli(A), preferencialmente compreendendo 10 a 200, 10 a 100, 40 a 80 ou 50 a 70 nucleotídeos de adenosina.

29. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens acima, opcionalmente compreendendo uma sequência poli(C), preferencialmente compreendendo 10 a 200, 10 a 100, 20 a 70, 20 a 60 ou 10 a 40 nucleotídeos de citosina.

30. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens acima, que compreende, preferencialmente na direção 5' para 3', os seguintes elementos:

a) uma estrutura 5'-CAP, preferencialmente m7GpppN, uma Cap ARCA ou Cap1

b) opcionalmente um elemento 5'-UTR, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico, correspondente à sequência de ácido nucleico de acordo com as SEQ ID NOs: 3061 ou 3063 ou um fragmento, variante ou sequência de RNA correspondente do mesmo,

c) pelo menos uma sequência de codificação como definido em qualquer um dos itens acima,

d) opcionalmente um elemento 3'-UTR, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico correspondente à sequência de ácido nucleico de acordo com as SEQ ID NOs: 3065; 3067; 3069; 3071; 3073; 3075 ou 3077, ou um fragmento, variante ou sequência de RNA correspondente do mesmo,

e) opcionalmente uma cauda poli(A), preferencialmente consistindo em 10 a 1000, 10 a 500, 10 a 300 10 a 200, 10 a 100, 40 a 80 ou 50 a 70 nucleotídeos de adenosina,

f) opcionalmente uma cauda poli(C), preferencialmente consistindo em 10 a 200, 10 a 100, 20 a 70, 20 a 60 ou 10 a 40 nucleotídeos de citosina, e

g) opcionalmente uma estrutura de haste-alça de histona, opcionalmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico correspondente à SEQ ID NO: 3079 ou 3080.

31. A composição compreendendo pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 30 e um veículo e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

32. A composição, de acordo com o item 31, compreendendo uma pluralidade de pelo menos duas moléculas de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 30, em que preferencialmente pelo menos duas da referida pluralidade de moléculas de ácido nucleico artificial codificam um peptídeo ou proteína antigênico diferente, opcionalmente selecionado de um peptídeo ou proteína antigênico como definido no item 5, 6 ou 7, ou um fragmento, variante ou derivado dos mesmos.

33. A composição, de acordo com o item 31 ou 32, em que a referida composição é uma composição farmacêutica, opcionalmente uma vacina.

34. A composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com

o item 33, em que a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, é complexada com um ou mais compostos catiônicos ou policatiônicos, preferencialmente com polímeros catiônicos ou policatiônicos, peptídeos ou proteínas catiônicos ou policatiônicos, por exemplo, protamina, polissacarídeos catiônicos ou policatiônicos e/ou lipídios catiônicos ou policatiônicos.

35. A composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com o item 34, em que o composto catiônico ou policatiônico é um veículo polimérico.

36. A composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com o item 34, em que a razão N/P da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para o um ou mais compostos catiônicos ou policatiônicos é na faixa de cerca de 0,1 a 10, incluindo uma faixa de cerca de 0,3 a 4, de cerca de 0,5 a 2, de cerca de 0,7 a 2 e de cerca de 0,7 a 1,5.

37. A composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer um dos itens 31 a 36, em que a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, é complexada com um ou mais lipídios, formando assim, nanopartículas de lipídio, lipoplexos e/ou preferencialmente lipossomas.

38. A composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer um dos itens 31 a 37, a referida composição ainda compreendendo um RNA não codificante selecionado do grupo que consiste em RNA de pequena interferência (siRNA), RNA antissenso (asRNA), RNA circular (circRNA), ribozimas, aptâmeros, riboswitches, RNA imunoestimulante (isRNA), RNA de transferência (tRNA), RNA ribossômico (rRNA), RNA nuclear pequeno (snRNA), RNA nucleolar pequeno (snoRNA), microRNA (miRNA), e RNA de interação com Piwi (piRNA).

39. A composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com o item 38, em que o RNA imunoestimulante compreende pelo menos

uma sequência de RNA de acordo com a fórmula (IS-I) ($G_lX_mG_n$), fórmula (IS-II) ($C_lX_mC_n$), fórmula (IS-III) ($N_uG_lX_mG_nN_v$)_a e/ou fórmula (IS-IV) ($N_uC_lX_mC_nN_v$)_a.

40. A composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com o item 39, em que o RNA imunoestimulante compreende pelo menos uma sequência de RNA correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 2938 - 3032.

41. A composição (farmacêutica) ou vacina, de qualquer um dos itens 31 a 40, em que a composição compreende um complexo cargo de veículo polimérico, formado por um veículo polimérico, preferencialmente compreendendo peptídeos catiônicos reticulados por dissulfeto, preferencialmente Cys-Arg₁₂, e/ou Cys-Arg₁₂-Cys, e um isRNA, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de RNA correspondente às SEQ ID NOs: 2938 - 3032.

42. Kit, preferencialmente kit de partes, compreendendo a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 30, ou a composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer um dos itens 31 a 41, e opcionalmente um veículo líquido e/ou opcionalmente instruções técnicas com informações sobre a administração e dosagem da molécula de ácido nucleico artificial ou da composição.

43. O kit, de acordo com o item 42, em que o kit contém, como uma parte, solução de Ringer com Lactato.

44. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 30, a composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer um dos itens 31 a 41, ou o kit, de acordo com o item 42 a 43, para uso como um medicamento.

45. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 30, a composição

(farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer um dos itens 31 a 41, ou o kit, de acordo com o item 42 a 44, para uso em um método de tratamento ou profilaxia de câncer, doenças infecciosas incluindo infecções por vírus, bactérias, fungos ou protozoários, doenças autoimunes, doença do enxerto versus hospedeiro (GvHD) ou alergias.

46. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para o uso de acordo com o item 45, em que o referido uso compreende (a) administrar, a um indivíduo em necessidade do mesmo, a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, a referida composição (farmacêutica) ou vacina ou o referido kit.

47. A molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para o uso de acordo com o item 46, em que a administração é realizada de forma parenteral, preferencialmente de forma intradérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intranodal, transdérmica ou intratumoral.

48. Um método de tratamento ou prevenção de câncer, doenças autoimunes ou doenças infecciosas incluindo infecções por vírus, bactérias, fungos ou protozoários, em que o método compreende administrar, a um paciente em necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 30, a composição (farmacêutica) ou vacina de acordo com qualquer um dos itens 31 a 41, ou o kit de acordo com o item 42 a 43.

49. O uso, de acordo com qualquer um dos itens 44 a 47, ou o método, de acordo com o item 48, ainda compreendendo submeter o paciente a pelo menos uma ou mais das seguintes terapias adicionais: quimioterapia (por exemplo, quimioterapia de primeira linha ou de segunda linha), radioterapia, quimiorradiação (combinação de quimioterapia e radioterapia), inibidores de quinase, terapia com anticorpos e/ou moduladores de ponto de verificação (por exemplo, inibidores

de CTLA4, inibidores da via de PD1) ou inibidores que induzem a expressão de epítomos de célula T associada com processamento de peptídeo deficiente (TEIPPs).

50. O uso, de acordo com o item 49, em que a referida terapia adicional é efetuada antes, simultaneamente ou subsequentemente à administração da referida molécula de ácido nucleico artificial, composição (farmacêutica) ou vacina, ou kit.

51. Um método de tratamento celular ou cultura celular *in vitro* compreendendo (a) prover células *in vitro*, (b) contactar as referidas células com a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer um dos itens 1 a 30, a composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer um dos itens 31 a 41, ou o kit, de acordo com o item 42 a 43.

REIVINDICAÇÕES

1. Molécula de ácido nucleico artificial compreendendo pelo menos uma região de codificação codificando

a. pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico,
e pelo menos uma sequência de aminoácido adicional derivada de pelo menos uma proteína de transdução de sinal de ativação de resposta imune localizada na membrana plasmática externa,
caracterizada pelo fato de que a referida pelo menos uma sequência de aminoácido adicional compreende ou consiste em pelo menos um domínio transmembranar.

2. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a referida proteína de transdução de sinal de ativação de resposta imune localizada na membrana plasmática externa (IRST_{epm}) é selecionada de CTLA4 (proteína 4 associada a linfócito T citotóxico), CD36 (glicoproteína de plaqueta 4), TRBC2 (região C da cadeia-beta 2 de receptor de célula T), TRDC (região C da cadeia-delta de receptor de célula T), TLR4 (receptor do tipo Toll 4), CD4 (glicoproteína de superfície de célula T CD4), TRBC1 (região C de cadeia-beta 1 de receptor de célula T), CD3E (cadeia epsilon de glicoproteína de superfície de célula T CD3), PTPRC (fosfatase C de proteína tirosina do tipo receptor), FCG3A (receptor LNP-III-A da região Fc gama de imunoglobulina de baixa afinidade), CD28 (glicoproteína de superfície específica de célula T CD28), CD79A (cadeia de proteína alfa associada a complexo de receptor de antígeno de célula B), CD19 (antígeno de linfócito B CD19), NKG2D (proteína de membrana integral tipo II NKG2-D), FCERG (subunidade gama do receptor epsilon de imunoglobulina de alta afinidade), CD79B (cadeia beta de proteína associada ao complexo do receptor de antígeno de célula B), CD86 (antígeno de ativação de linfócito T CD86), CD226 (antígeno CD226), MUC17 (Mucina-17), CD209 (antígeno

CD209), TLR8 (receptor do tipo Toll 8), ou uma variante, fragmento ou derivado de qualquer uma dessas proteínas.

3. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a referida pelo menos uma sequência de aminoácido adicional ainda compreende

b. pelo menos um domínio citoplasmático.

4. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que a referida pelo menos uma região de codificação ainda codifica

c. pelo menos um peptídeo sinal.

5. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o referido pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico é selecionado ou derivado de antígenos tumorais, antígenos virais, bacterianos, de protozoários, fúngicos ou alogênicos.

6. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o referido pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 3719 - 27945; 76420 - 76439, 76440 – 76474, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas, e é opcionalmente codificado por uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 27946 - 52172; 76495 - 76514, 52173 - 76399; 76570 – 76589, 76515 – 76549, 76590 - 76624 ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

7. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o referido antígeno tumoral é selecionado de BRAF, PIK3CA, KRAS, IDH1, TP53, NRAS, AKT1, SF3B1, CDKN2A, RPSAP58, EGFR, NY-ESO1, MUC-1, 5T4, Her2, MAGE-A3, LY6K, CEACAM6, CEA, MCAK, KK-LC1, Gastrina,

VEGFR2, MMP-7, MPHOSPH1, MAGE-A4, MAGE-A1, MAGE-C1, PRAME, Survivina, MAGE-A9, MAGE-C2, FGFR2, WT1, PSA, PSMA, precursor de antígeno específico de próstata, antígeno 1 de câncer de pulmão de Kita-kyushu, glicoproteína de trofoblasto, inibidor 2A de quinase dependente de ciclina, inibidor 2A de quinase dependente de ciclina, isoformas 1/2/3, inibidor p16 de quinase 4 dependente de ciclina/supressor múltiplo de tumor 1, GTPase NRas ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer um dos referidos antígenos tumorais, ou qualquer combinação dos mesmos.

8. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que a referida $IRST_{epm}$ compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 157-179, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas, e é opcionalmente codificada por uma sequência de ácido nucleico correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 365–387, 573–595, 781–803, 989–1011, 1197–1219, 1405–1427, 1613–1635, 1821–1843, 2029–2051, 2237–2259, 2445–2467, 2653–2675, 2861–2883, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

9. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma sequência de aminoácido adicional compreende ou consiste em pelo menos um domínio transmembranar e pelo menos um domínio citoplasmático compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 76625 - 76647, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas e é opcionalmente codificada por uma sequência de ácido nucleico correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 76648 - 76947, 77004-77017, 77066 ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

10. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o domínio transmembranar compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 180-208, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas e é opcionalmente codificado por uma sequência de ácido nucleico correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 388 – 416, 596 – 624, 804 – 832, 1012 – 1040, 1220 – 1248, 1428 – 1456, 1636 – 1664, 1844 – 1872, 2052 – 2080, 2260 – 2288, 2468 – 2496, 2676 – 2704, 2884 – 2912, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

11. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 10, caracterizada pelo fato de que o peptídeo sinal compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 1 - 156, 76948 - 76951, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas, e é opcionalmente codificado por uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 209 - 364, 76952 - 76955, 625 - 780, 76960 - 76963, 833 - 988, 76964 - 76967, 417 - 572, 76956 - 76959, 1249 - 1404, 76972 - 76975, 1457 - 1612, 76976 - 76979, 1665 - 1820, 76980 - 76983, 1873 - 2028, 76984 - 76987, 2081 - 2236, 76988 - 76991, 2289 - 2444, 76992 - 76995, 2497 - 2652, 76996 - 76999, 2705 - 2860, 77000 - 77003, 1041 - 1196, ou 76968 - 76971 ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas.

12. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que ainda codifica em sua pelo menos uma região de codificação

d. pelo menos um ligante.

13. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o referido ligante é um

ligante não imunogênico, opcionalmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácido de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 2937, 76400-76418, 77018- 77058 opcionalmente codificada por uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 2936, 76494, 76569, 76475-76493, 76550-76568, 77059-77061 ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

14. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que a referida pelo menos uma região de codificação ainda codifica

e. pelo menos um epítipo auxiliar T.

15. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a referida sequência de epítipo auxiliar compreende ou consiste em uma sequência de aminoácido correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 3083 – 3294, ou um fragmento, variante ou derivado das mesmas, e é opcionalmente codificada por uma sequência de ácido nucleico de acordo com qualquer uma das SEQ ID NOs: 3295 - 3506, 3507 - 3718, ou um fragmento, variante ou derivado de qualquer uma das referidas sequências.

16. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, compreendendo pelo menos uma região de codificação da seguinte Fórmula (I), preferencialmente na direção 5'→3':



caracterizada pelo fato de que

"SIG" codifica um peptídeo sinal, preferencialmente como definido na reivindicação 11,

"L" codifica uma sequência de ligante, preferencialmente como definido na reivindicação 13,

cada "AN" codifica um peptídeo ou proteína antigênico idêntico ou diferente, preferencialmente como definido na reivindicação 5, 6 ou 7,

"IM" codifica um epítipo auxiliar, preferencialmente como definido na reivindicação 14 ou 15,

"TMD/TMCD" codifica uma sequência de aminoácido derivada de uma proteína de transdução de sinal de resposta imune localizada na membrana plasmática externa, preferencialmente um domínio transmembranar, preferencialmente como definido na reivindicação 10, e opcionalmente um domínio citoplasmático, preferencialmente como definido na reivindicação 9

b, d, m, n, o é, cada um independentemente, um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10,

a, c, e, p é, cada um independentemente, um número inteiro selecionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.

17. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que codifica em sua pelo menos uma região de codificação pelo menos um, ou uma pluralidade de pelo menos dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez peptídeos ou proteínas antigênicos, opcionalmente selecionados de pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, ou fragmento, variante ou derivado dos mesmos, ou uma combinação dos referidos peptídeos ou proteínas antigênicos, ou seus fragmentos, variantes ou derivados.

18. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que a referida molécula de ácido nucleico artificial é um RNA.

19. Molécula de ácido nucleico artificial, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o RNA é um mRNA, um RNA viral, um RNA de replicon ou um RNA circular.

20. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que a molécula de ácido nucleico artificial é mono-, bi- ou multicistrônica.

21. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que a referida molécula de ácido nucleico artificial é modificada, preferencialmente estabilizada.

22. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que

- o teor de G/C da pelo menos uma região de codificação é elevado em comparação com o teor de G/C da sequência de codificação correspondente do ácido nucleico artificial de tipo selvagem correspondente, e/ou em que

- o teor de C da pelo menos uma região de codificação é elevado em comparação com o teor de C da sequência de codificação correspondente do ácido nucleico artificial de tipo selvagem correspondente, e/ou em que

- os códons na pelo menos uma região de codificação são adaptados ao uso de códons humanos, em que o índice de adaptação de códon (CAI) é preferencialmente elevado ou maximizado na pelo menos uma sequência de codificação do ácido nucleico artificial,

- em que a sequência de aminoácido codificada pelo ácido nucleico artificial preferencialmente não está sendo modificada em comparação com a sequência de aminoácido codificada pelo ácido nucleico artificial de tipo selvagem correspondente.

23. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que a referida pelo menos uma região de codificação compreende ou

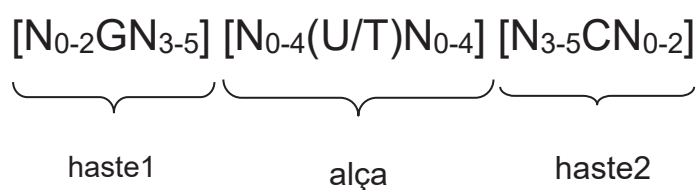
consiste em uma sequência de ácido nucleico correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 417-2912, 76671 - 76947, 77004-77017, 77066.

24. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que compreende uma estrutura 5'-CAP, preferencialmente m7GpppN ou Cap1.

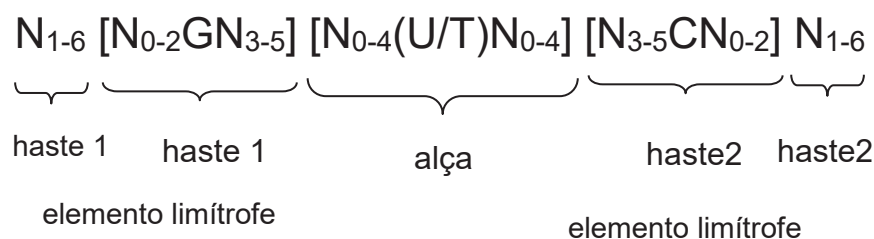
25. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos uma estrutura de haste-alça (stem-loop) de histona.

26. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma estrutura de haste-alça de histona compreende uma sequência de ácido nucleico de acordo com as seguintes fórmulas (II) ou (III):

fórmula (II) (sequência de estrutura de haste-alça sem elementos limítrofes de haste):



fórmula (III) (sequência de estrutura de haste-alça com elementos limítrofes de haste):



em que

elemento limítrofes de haste1 ou haste2 N_{1-6} são uma sequência consecutiva de 1 a 6, preferencialmente de 2 a 6, mais preferencialmente de 2 a 5, ainda mais preferencialmente de 3 a 5, mais preferencialmente de 4 a 5 ou 5 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C, ou um análogo de nucleotídeo do mesmo;

haste1 $[N_{0-2}GN_{3-5}]$ é reversa complementar ou parcialmente reversa complementar com o elemento haste2, e é uma sequência consecutiva entre de 5 a 7 nucleotídeos;

em que N_{0-2} é uma sequência consecutiva de 0 a 2, preferencialmente de 0 a 1, mais preferencialmente de 1 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo;

em que N_{3-5} é uma sequência consecutiva de 3 a 5, preferencialmente de 4 a 5, mais preferencialmente de 4 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo, e

em que G é guanossina ou um análogo da mesma, e pode ser opcionalmente substituída por uma citidina ou um análogo da mesma, desde que sua citidina de nucleotídeo complementar na haste2 seja substituída por guanossina;

a sequência de alça $[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]$ é localizada entre os elementos haste1 e haste2, e é uma sequência consecutiva de 3 a 5 nucleotídeos, mais preferencialmente de 4 nucleotídeos;

em que cada N_{0-4} é, independentemente do outro, uma sequência consecutiva de 0 a 4, preferencialmente de 1 a 3, mais preferencialmente de 1 a 2 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo; e

em que U/T representa uridina ou, opcionalmente, timidina;

haste2 [$N_{3-5}CN_{0-2}$] é reversa complementar ou parcialmente reversa complementar com o elemento haste1, e é uma sequência consecutiva entre de 5 a 7 nucleotídeos;

em que N_{3-5} é uma sequência consecutiva de 3 a 5, preferencialmente de 4 a 5, mais preferencialmente de 4 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo;

em que N_{0-2} é uma sequência consecutiva de 0 a 2, preferencialmente de 0 a 1, mais preferencialmente de 1 N, em que cada N é, independentemente do outro, selecionado de um nucleotídeo selecionado de A, U, T, G e C ou um análogo de nucleotídeo do mesmo; e

em que C é citidina ou um análogo da mesma, e pode ser opcionalmente substituída por uma guanosina ou um análogo da mesma desde que sua guanosina de nucleotídeo complementar na haste1 seja substituída por citidina;

em que

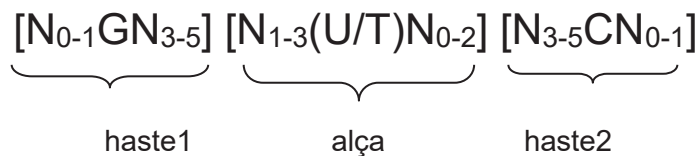
haste1 e haste2 são capazes de pareamento de bases um com o outro

formando uma sequência reversa complementar, em que pareamento de bases pode ocorrer entre haste1 e haste2, ou

formando uma sequência parcialmente reversa complementar, em que um pareamento de bases incompleto pode ocorrer entre haste1 e haste2.

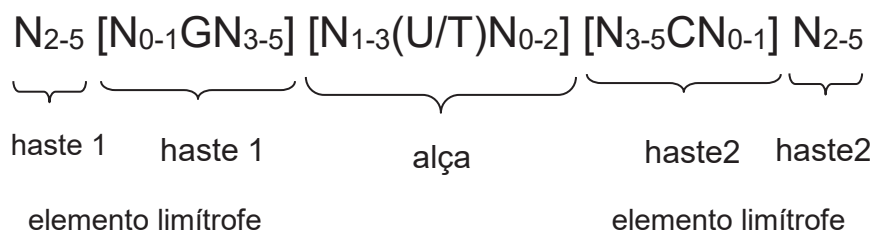
27. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com a reivindicação 25 ou 26, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma estrutura de haste-alça de histona compreende uma sequência de ácido nucleico de acordo com as seguintes fórmulas (IIa) ou (IIIa):

fórmula (IIa) (sequência de estrutura de haste-alça sem



elementos limítrofes de haste):

fórmula (IIIa) (sequência de estrutura de haste-alça com elementos limítrofes de haste):



28. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que opcionalmente compreende uma sequência poli(A), preferencialmente compreendendo 10 a 200, 10 a 100, 40 a 80 ou 50 a 70 nucleotídeos de adenosina.

29. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que opcionalmente compreende uma sequência poli(C), preferencialmente compreendendo 10 a 200, 10 a 100, 20 a 70, 20 a 60 ou 10 a 40 nucleotídeos de citosina.

30. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que compreende, preferencialmente na direção 5' para 3', os seguintes elementos:

a) uma estrutura 5'-CAP, preferencialmente m7GpppN, uma Cap ARCA ou Cap1

b) opcionalmente um elemento 5'-UTR, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico, correspondente à sequência de ácido nucleico de acordo com as SEQ ID NOs: 3061 ou 3063 ou um fragmento, variante ou sequência de RNA correspondente do mesmo,

c) pelo menos uma sequência de codificação conforme definido em qualquer uma das reivindicações acima,

d) opcionalmente um elemento 3'-UTR, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico correspondente à sequência de ácido nucleico de acordo com as SEQ ID NOs: 3065; 3067; 3069; 3071; 3073; 3075 ou 3077, ou um fragmento, variante ou sequência de RNA correspondente do mesmo,

e) opcionalmente uma cauda poli(A), preferencialmente consistindo em 10 a 1000, 10 a 500, 10 a 300 10 a 200, 10 a 100, 40 a 80 ou 50 a 70 nucleotídeos de adenosina,

f) opcionalmente uma cauda poli(C), preferencialmente consistindo em 10 a 200, 10 a 100, 20 a 70, 20 a 60 ou 10 a 40 nucleotídeos de citosina, e

g) opcionalmente uma estrutura de haste-alça de histona, opcionalmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de ácido nucleico correspondente à SEQ ID NO: 3079 ou 3080.

31. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos uma molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, e um veículo e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 31, compreendendo uma pluralidade de pelo menos duas moléculas de ácido nucleico artificial, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizada pelo fato de que preferencialmente pelo menos duas da referida pluralidade de moléculas de ácido nucleico artificial codifi-

cam um peptídeo ou proteína antigênico diferente, opcionalmente selecionado de um peptídeo ou proteína antigênico como definido na reivindicação 5, 6 ou 7, ou um fragmento, variante ou derivado do mesmo.

33. Composição, de acordo com a reivindicação 31 ou 32, caracterizada pelo fato de que a referida composição é uma composição farmacêutica, opcionalmente uma vacina.

34. Composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, é complexada com um ou mais compostos catiônicos ou policatiônicos, preferencialmente com polímeros catiônicos ou policatiônicos, peptídeos ou proteínas catiônicos ou policatiônicos, por exemplo, protamina, polissacarídeos catiônicos ou policatiônicos e/ou lipídios catiônicos ou policatiônicos.

35. Composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que o composto catiônico ou policatiônico é um veículo polimérico.

36. Composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que a razão N/P da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para o um ou mais compostos catiônicos ou policatiônicos é na faixa de cerca de 0,1 a 10, incluindo uma faixa de cerca de 0,3 a 4, de cerca de 0,5 a 2, de cerca de 0,7 a 2 e de cerca de 0,7 a 1,5.

37. Composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 36, caracterizada pelo fato de que a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, é complexada com um ou mais lipídios, formando assim, nanopartículas de lipídio, lipoplexos e/ou preferencialmente lipossomas.

38. Composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 37, caracterizada pelo fato de

que a referida composição ainda compreende um RNA não codificante selecionado do grupo que consiste em RNA de pequena interferência (siRNA), RNA antissenso (asRNA), RNA circular (circRNA), ribozimas, aptâmeros, riboswitches, RNA imunoestimulante (isRNA), RNA de transferência (tRNA), RNA ribossômico (rRNA), RNA nuclear pequeno (snRNA), RNA nucleolar pequeno (snoRNA), microRNA (miRNA), e RNA de interação com Piwi (piRNA).

39. Composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com a reivindicação 38, caracterizada pelo fato de que o RNA imunoestimulante compreende pelo menos uma sequência de RNA de acordo com a fórmula (IS-I) ($G_lX_mG_n$), fórmula (IS-II) ($C_lX_mC_n$), fórmula (IS-III) ($N_uG_lX_mG_nN_v$)_a, e/ou fórmula (IS-IV) ($N_uC_lX_mC_nN_v$)_a.

40. Composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que o RNA imunoestimulante compreende pelo menos uma sequência de RNA correspondente a qualquer uma das SEQ ID NOs: 2938 - 3032.

41. Composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 40, caracterizada pelo fato de que a composição compreende um complexo cargo de veículo polimérico, formado por um veículo polimérico, preferencialmente compreendendo peptídeos catiônicos reticulados por dissulfeto, preferencialmente Cys-Arg12 e/ou Cys-Arg12-Cys, e um isRNA, preferencialmente compreendendo ou consistindo em uma sequência de RNA correspondente às SEQ ID NOs: 2938 - 3032.

42. Kit, preferencialmente kit de partes, caracterizado pelo fato de que compreende a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, ou a composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 41, e opcionalmente um veículo líquido e/ou opcionalmente instruções técnicas com informações sobre

a administração e dosagem da molécula de ácido nucleico artificial ou da composição.

43. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 41, ou kit, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

44. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 41, ou kit, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método de tratamento ou profilaxia de câncer, doenças infecciosas incluindo infecções por vírus, bactérias, fungos ou protozoários, doenças autoimunes, doença do enxerto versus hospedeiro (GvHD) ou alergias.

45. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para uso, de acordo com a reivindicação 44, caracterizada pelo fato de que o referido uso compreende (a) administrar, a um indivíduo em necessidade do mesmo, a referida molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, a referida composição (farmacêutica) ou vacina, ou o referido kit.

46. Molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, para uso, de acordo com a reivindicação 45, caracterizada pelo fato de que a administração é realizada de forma parenteral, preferencialmente de forma intradérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intranodal, transdérmica ou intratumoral.

47. Método de tratamento ou prevenção de câncer, doenças autoimunes ou doenças infecciosas incluindo infecções por vírus, bactérias, fungos ou protozoários, caracterizado pelo fato de que compreende administrar, a um paciente em necessidade do mesmo, uma

quantidade eficaz da molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, da composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 41, ou do kit, de acordo com a reivindicação 42.

48. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 46, ou método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que ainda compreende submeter o paciente a pelo menos uma ou mais das seguintes terapias adicionais: quimioterapia (por exemplo, quimioterapia de primeira linha ou de segunda linha), radioterapia, quimiorradiação (combinação de quimioterapia e radioterapia), inibidores de quinase, terapia com anticorpos e/ou moduladores de ponto de verificação (por exemplo, inibidores de CTLA4, inibidores da via de PD1) ou inibidores que induzem a expressão de epítopos de célula T associada com processamento de peptídeo deficiente (TEIPPs).

49. Uso, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a referida terapia adicional é efetuada antes, simultaneamente ou subsequentemente à administração da referida molécula de ácido nucleico artificial, composição (farmacêutica) ou vacina ou kit.

50. Método de tratamento celular ou cultura celular *in vitro*, caracterizado pelo fato de que compreende (a) prover células *in vitro*, (b) contactar as referidas células com a molécula de ácido nucleico artificial, preferencialmente RNA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, a composição (farmacêutica) ou vacina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 41, ou o kit, de acordo com a reivindicação 42.

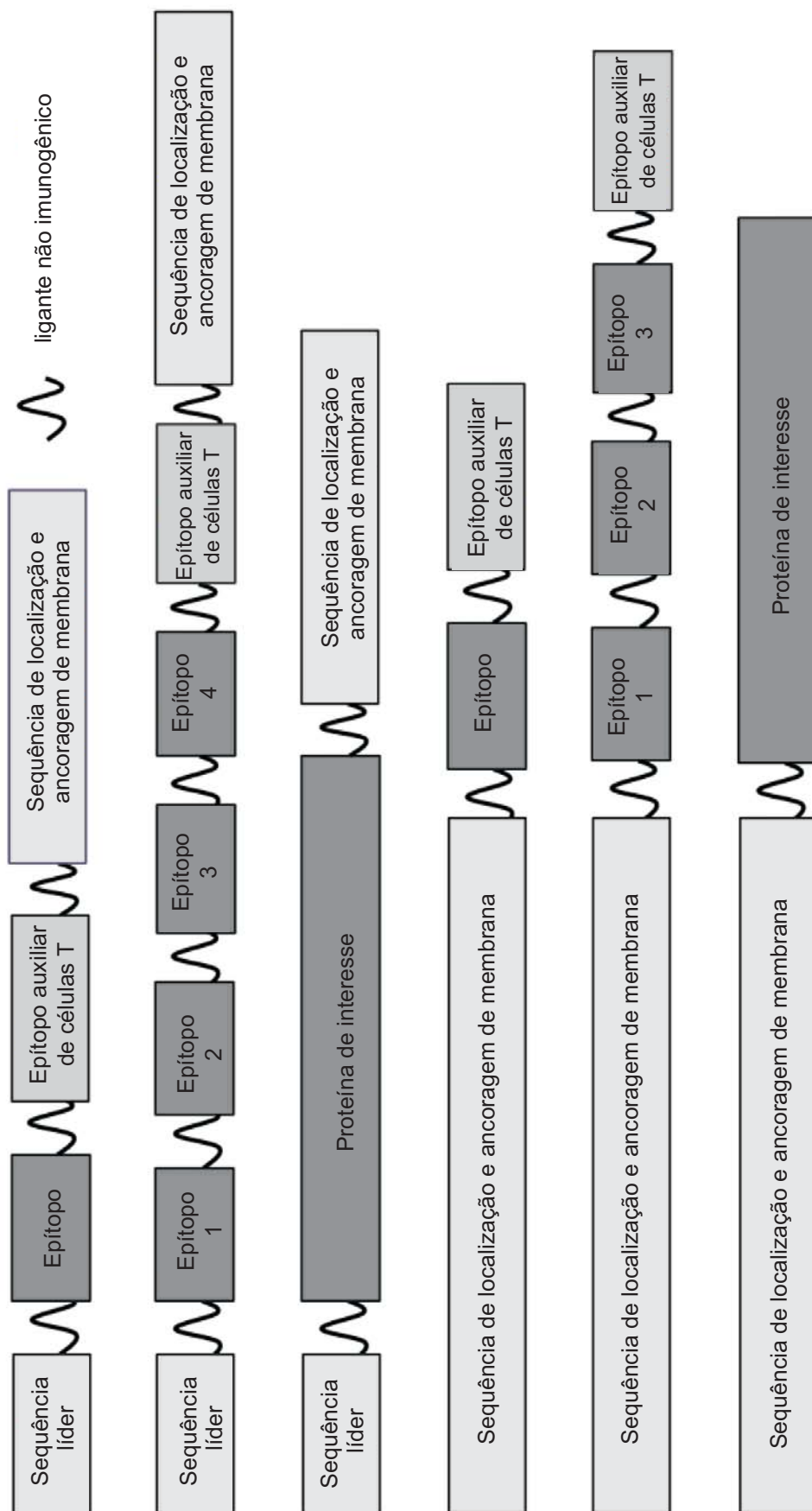


FIG. 1

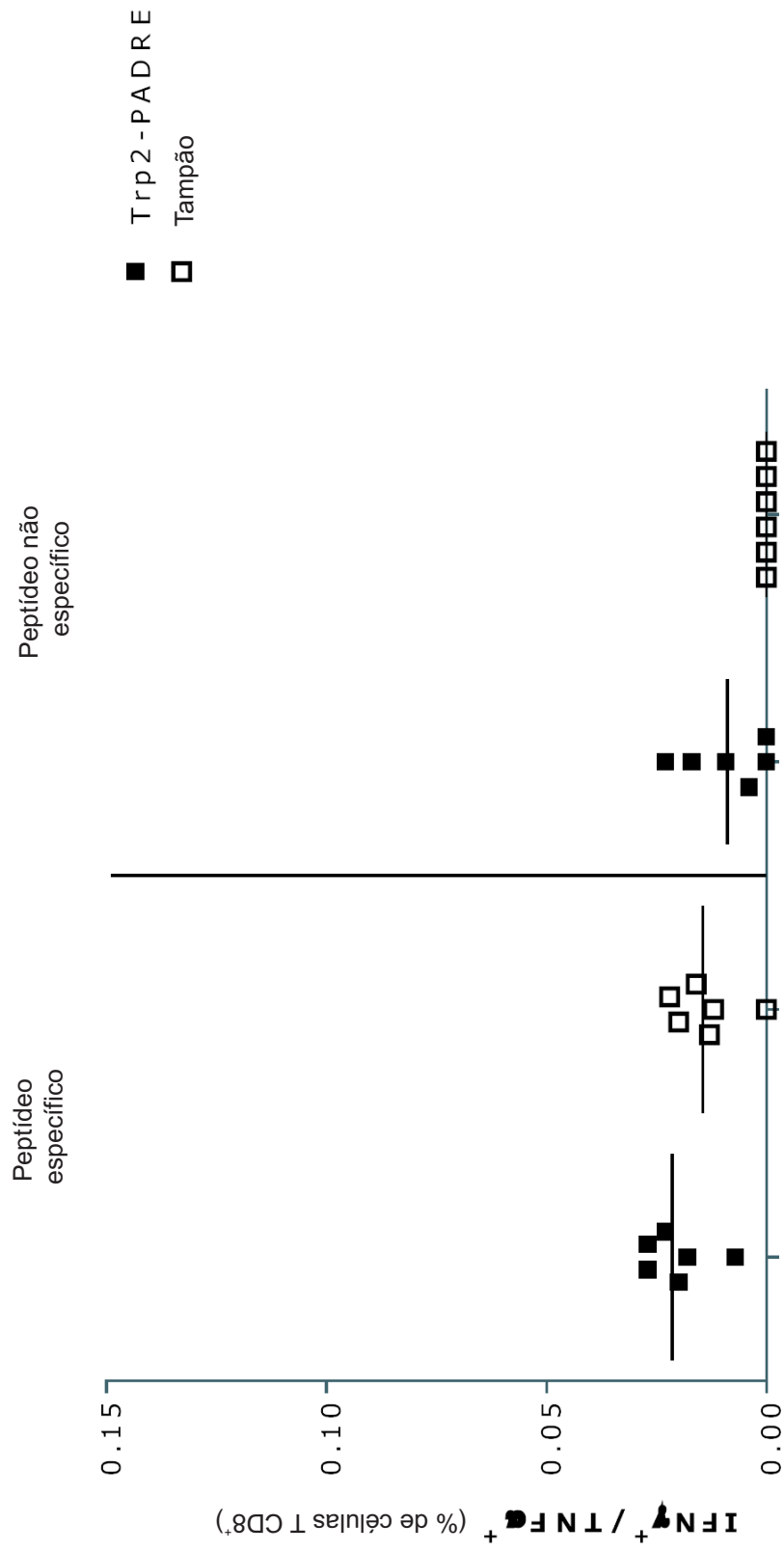


FIG. 2

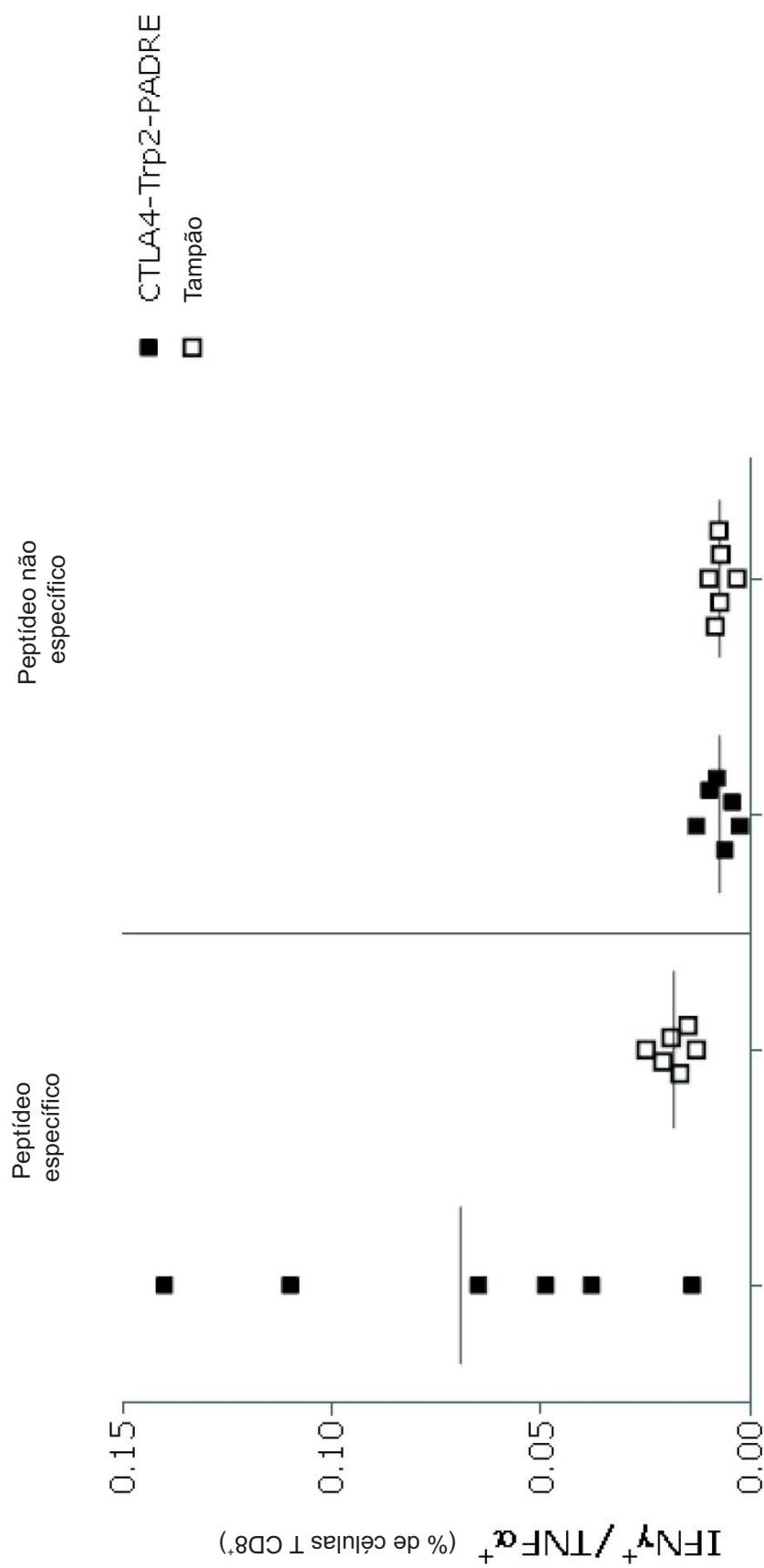


FIG. 3

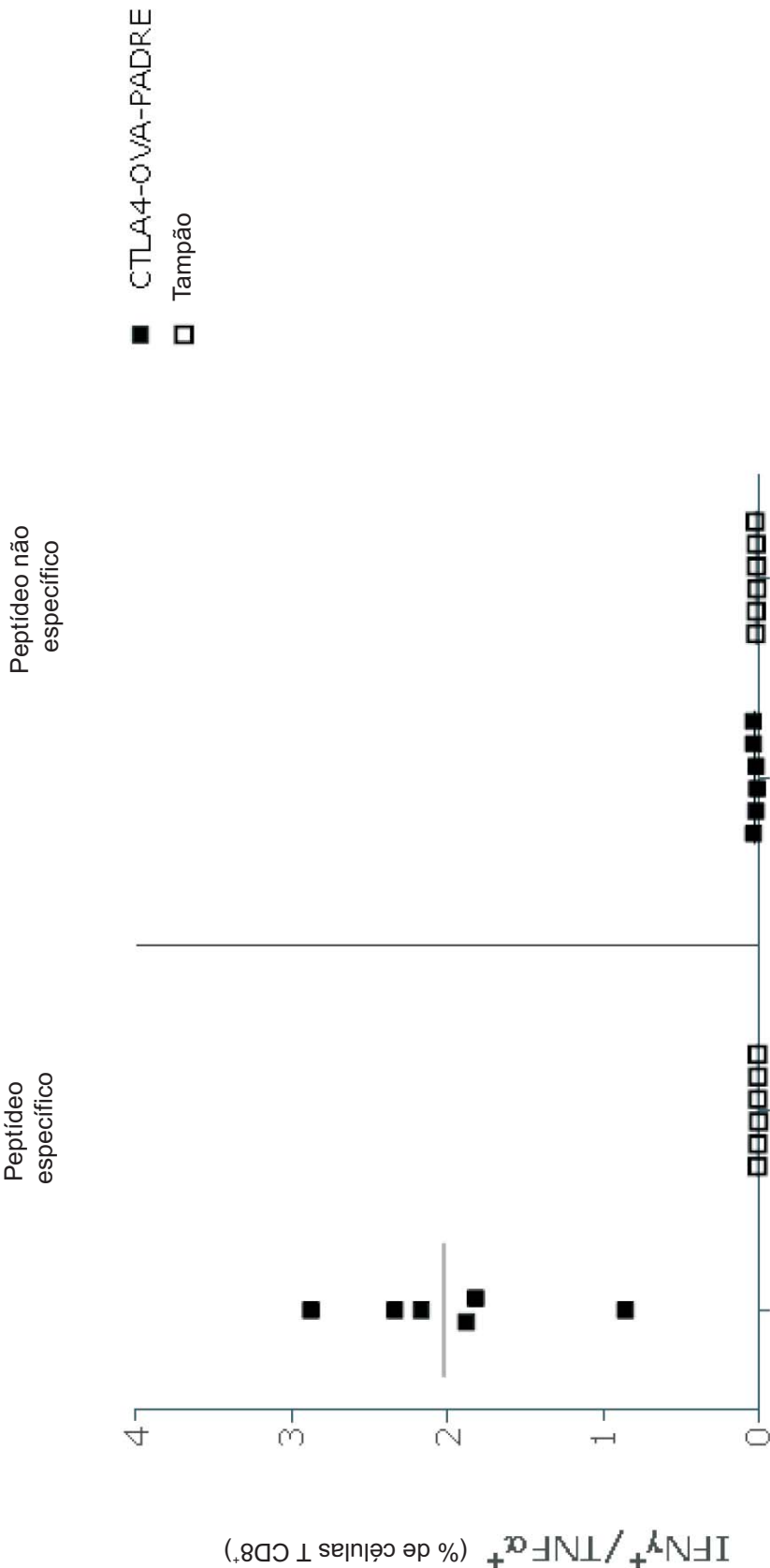


FIG. 4

Crescimento tumoral médio de camundongos portanto tumor E.G7-OVA

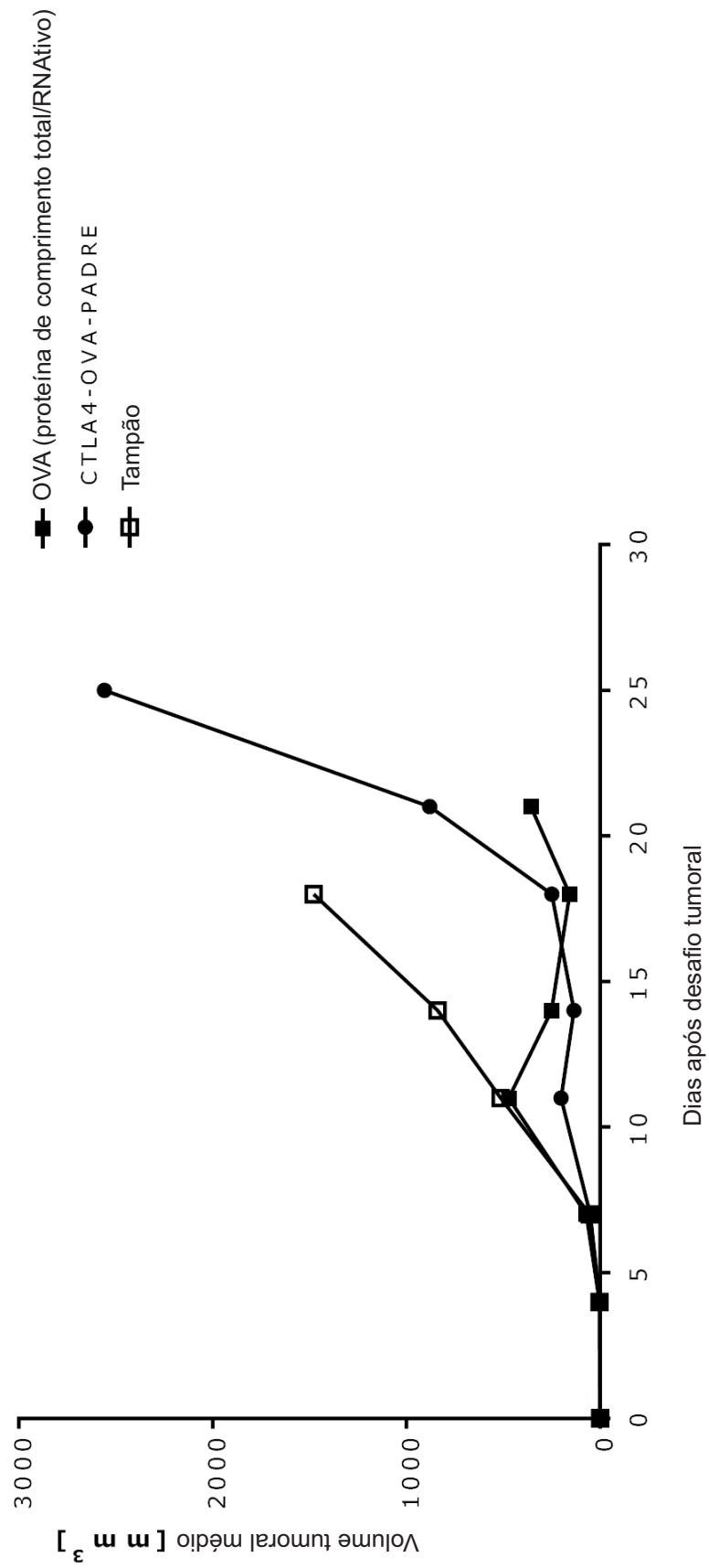


FIG. 5

Crescimento tumoral médio de camundongos portanto tumor E.G7-OVA

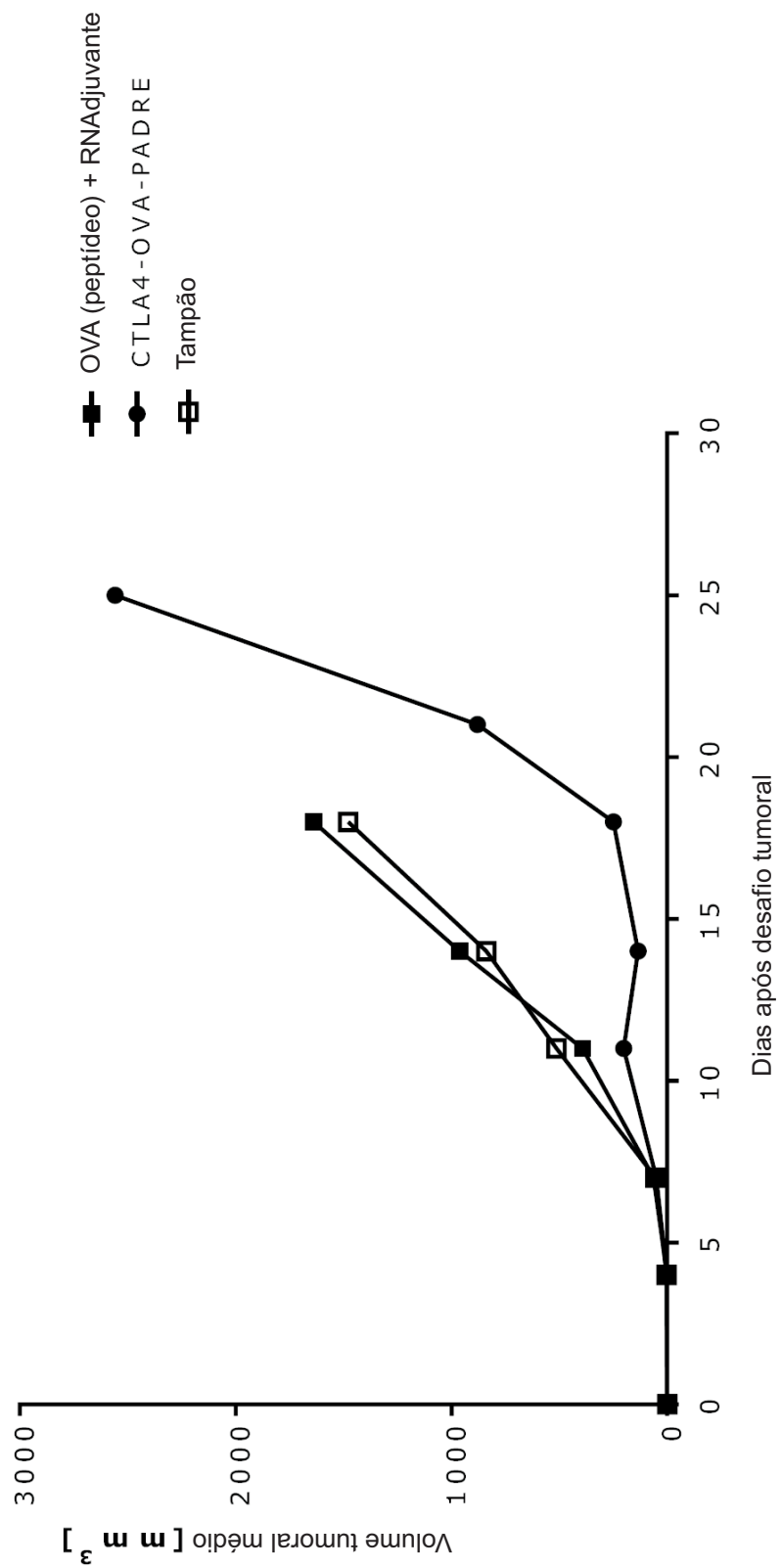


FIG. 6

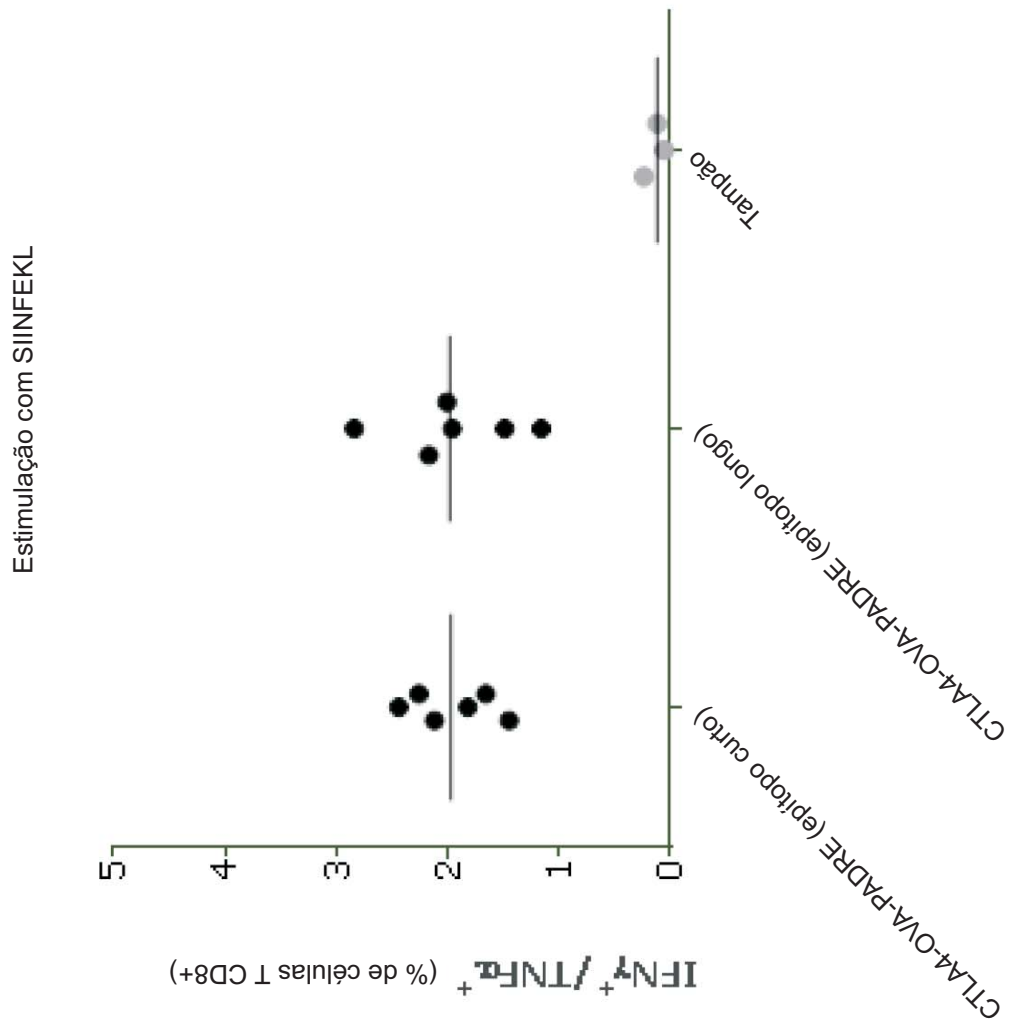


FIG. 7

RESUMO

Patente de Invenção: **"MOLÉCULAS DE ÁCIDO NUCLEICO"**.

A presente invenção refere-se a novas moléculas de ácido nucleico artificial codificando pelo menos um peptídeo ou proteína antigênico e pelo menos uma sequência adicional preferencialmente tendo como alvo os peptídeos ou proteínas antigênicos para compartimentos celulares de interesse. Além disso, a invenção provê composições (farmacêuticas) ou vacinas e kits compreendendo as referidas moléculas de ácido nucleico. As moléculas de ácido nucleico, composições (farmacêuticas) ou vacinas e kits são úteis para o tratamento de uma variedade de doenças, tais como câncer, doenças infecciosas, doenças autoimunes, alergias ou doença do hospedeiro *versus* enxerto.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA P243887.TXT
- Data de Geração do Código: 30/12/2019
- Hora de Geração do Código: 16:35:58
- Código de Controle:
 - Campo 1: F9BEC714AF35829F
 - Campo 2: 82698EAB46C30436